(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0128064
(43) 공개일자 2020년11월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07H 21/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7027433
(22) 출원일자(국제) 2019년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년09월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/020201
(87) 국제공개번호 WO 2019/169219
국제공개일자 2019년09월06일
(30) 우선권주장
62/637,981 2018년03월02일 미국(US)

(71) 출원인
아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아주 92010 칼스바드 2855 가젤 코트
(72) 발명자
조우, 텐위안
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855
김, 영수
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 **IRF4 발현의 조절제**

(57) 요 약

본 구현예는, IRF4와 연관된 암의 치료, 예방, 또는 개선에 유용할 수 있는, IRF4 발현의 억제에 유용한 방법, 화합물, 및 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07H 21/00 (2013.01)
(72) 발명자
맥클레오드, 로버트
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855
부이, 후인-호아
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855
프라이어, 수잔, 엠.
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 2

서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 9개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 9 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 3

서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 10개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 10 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 4

서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 11개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 11 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 5

서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 12개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 12 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 6

서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 7

서열번호: 3-3383 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 8

서열번호: 1의 뉴클레오타이드 4227-4244, 4227-4242, 4228-4243, 또는 4229-4244 내에서 또는 서열번호: 2의 뉴클레오타이드 9667-9682, 11411-11426, 또는 18090-18105 내에서 상보성인 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 9

서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 10

서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 적어도 하나의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기, 적어도 하나의 변형된 당, 또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함하는 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기인, 화합물.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서, 상기 변형된 당이 이환형 당인, 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 이환형 당이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물: 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-$(CH_2)_2$-O-2' (ENA); 및 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (cEt).

청구항 15

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서, 상기 변형된 당이 2'-O-메톡시에틸인, 화합물.

청구항 16

제 11 항 내지 제 15 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 변형된 핵염기가 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하는 화합물로서:

연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 변형된 당을 포함하는, 화합물.

청구항 18

서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 변형된 당을 포함하는, 화합물.

청구항 19

서열번호: 1330 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

3개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

3개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고; 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 각 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 연결기이고; 각 시토신이 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 20

서열번호: 559 또는 560 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

1개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고; 상기 5' 윙 단편이 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 상기 3' 윙 단편이 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 각 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 연결기이고; 각 시토신이 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 21

서열번호: 1330 또는 2021 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

4개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고; 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 상기 3' 윙 단편이 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드를 포함하고; 각 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 연결기이고; 각 시토신이 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 22

서열번호: 560에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고; 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 상기 3' 윙 단편이 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 각 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 연결기이고; 각 시토신이 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 23

서열번호: 2021에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고; 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 상기 3' 윙 단편이 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 각 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 연결기이고; 각 시토신이 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 24

서열번호: 1540에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고; 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 상기 3' 윙 단편이 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 각 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 연결기이고; 각 시토신이 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 25

서열번호: 560에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물로서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 하기를 포함하고:

9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

상기 갭 단편이 상기 5' 윙 단편과 상기 3' 윙 단편 사이 위치하고; 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드가 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 상기 3' 윙 단편이 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드를 포함하고; 각 인터뉴클레오사이드 연결기가 포스포로티오에이트 연결기이고; 각 시토신이 5-메틸시토신인, 화합물.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드가 서열번호: 1 또는 2에 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 상보성인, 화합물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 단일가닥인, 화합물.

청구항 28

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 이중가닥인, 화합물.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 리보뉴클레오타이드를 포함하는, 화합물.

청구항 30

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 데옥시리보뉴클레오타이드를 포함하는, 화

합물.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드가 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는, 화합물.

청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드로 이루어지는, 화합물.

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 하나의 항에 따른 임의의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 화합물.

청구항 34

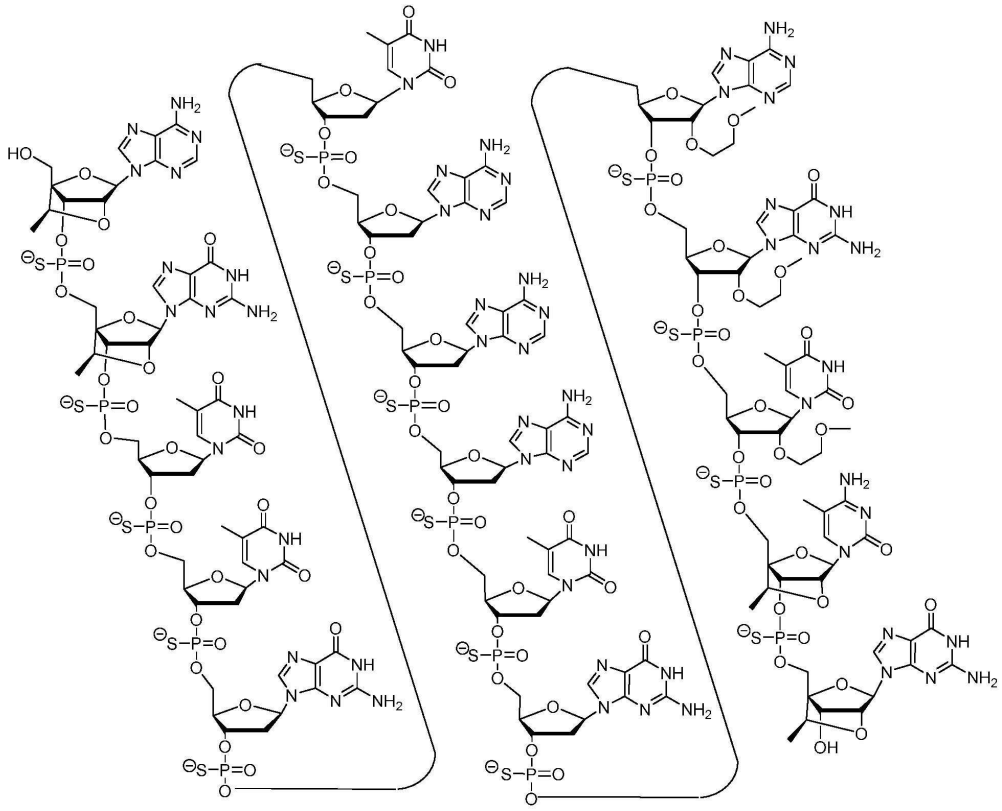
제 33 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 염이 나트륨 염인, 화합물.

청구항 35

제 33 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 염이 칼륨 염인, 화합물.

청구항 36

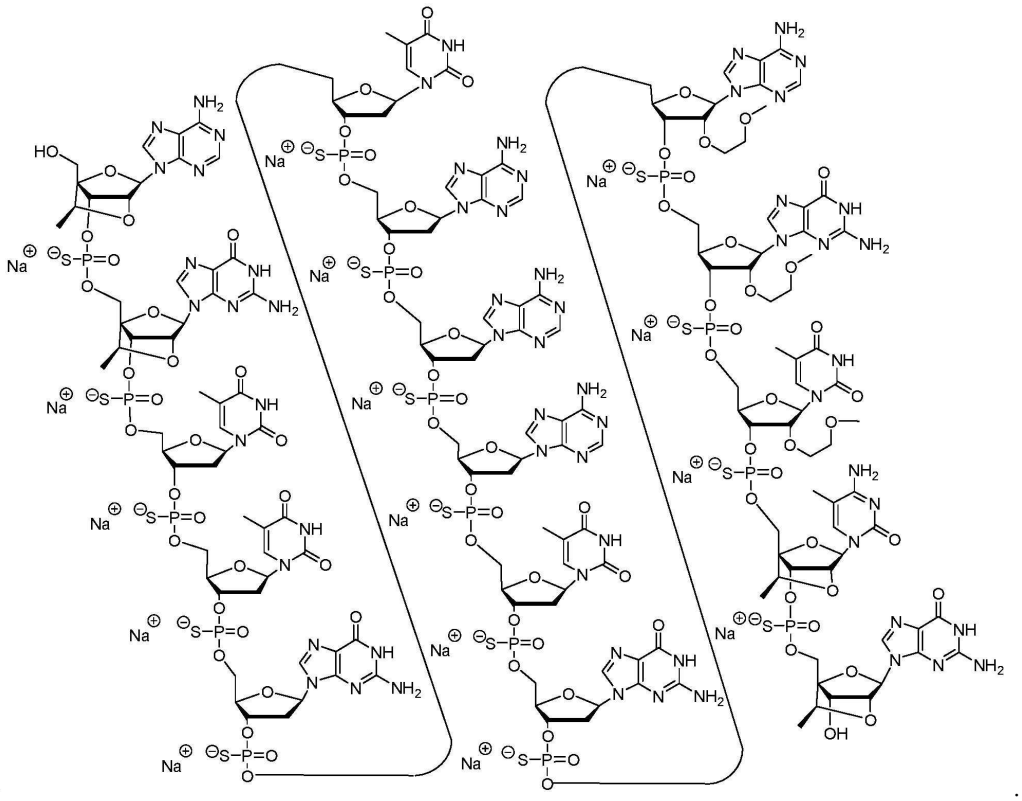
하기 식을 가지고 있는 화합물:



, 또는 이의 염.

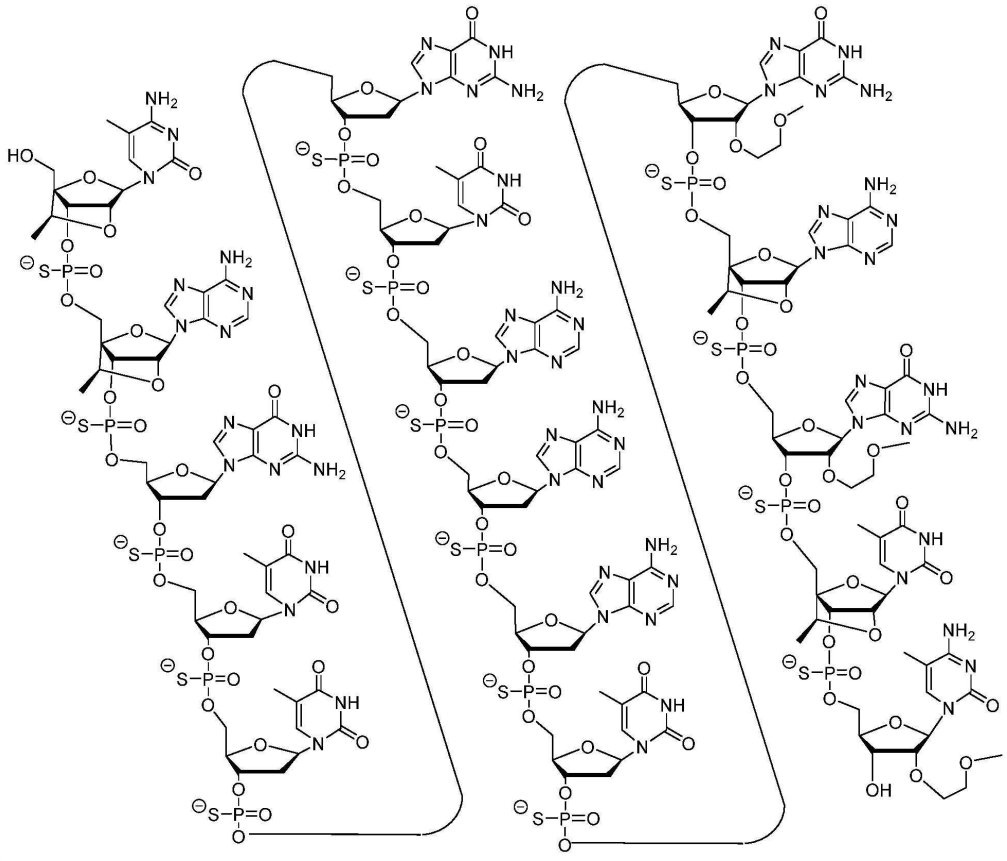
청구항 37

하기 식을 가지고 있는 화합물:



청구항 38

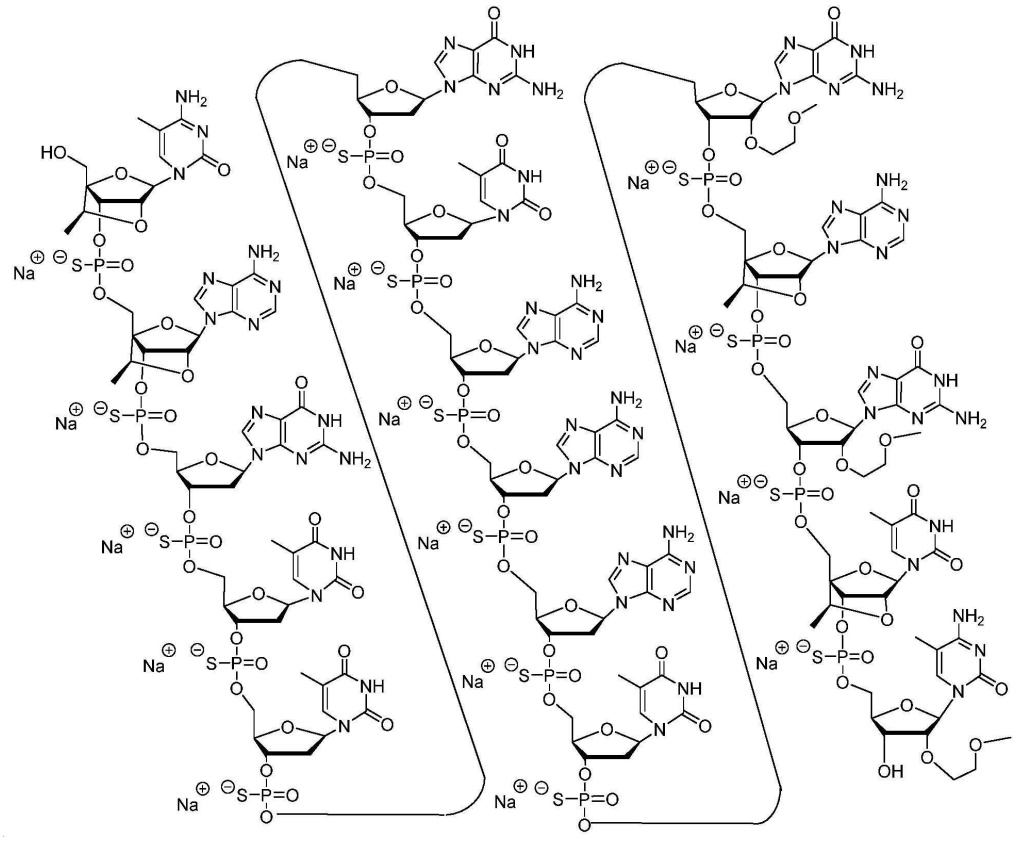
하기 식을 가지고 있는 화합물:



, 또는 이의 염.

청구항 39

하기 식을 가지고 있는 화합물:



청구항 40

제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 41

요법에서 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

청구항 42

IRF4에 표적화된 화합물을 개체에게 투여하는 단계, 그것에 의해 암을 치료 또는 개선하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료 또는 개선 방법.

청구항 43

제 42 항에 있어서, 상기 화합물이 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물인, 방법.

청구항 44

제 42 항 또는 제 43 항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병인, 방법.

청구항 45

제 42 항 내지 제 44 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 투여가 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이를 억제 또는 감소시키는, 방법.

청구항 46

IRF4에 표적화된 화합물과 세포를 접촉시키는 단계, 그것에 의해 상기 세포에서 IRF4의 발현을 억제시키는 단계를 포함하는, 세포에서 IRF4의 발현의 억제 방법.

청구항 47

제 48 항에 있어서, 상기 세포가 암 세포인, 방법.

청구항 48

제 47 항에 있어서, 개체가 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 가지고 있는, 방법.

청구항 49

IRF4에 표적화된 화합물을 암을 가진 개체에게 투여하는 단계, 그것에 의해 상기 개체에서 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이를 감소 또는 억제시키는 단계를 포함하는, 암을 가진 개체에 있어서 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이의 감소 또는 억제 방법.

청구항 50

제 49 항에 있어서, 상기 개체가 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 가지고 있는, 방법.

청구항 51

제 46 항 내지 제 50 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물인, 방법.

청구항 52

제 46 항 내지 제 51 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제 40 항 또는 제 41 항에 따른 조성물인, 방법.

청구항 53

제 42 항 내지 제 52 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 비경구로 투여되는, 방법.

청구항 54

IRF4와 연관된 암의 치료, 예방, 또는 개선을 위한 IRF4에 표적화된 화합물의 용도.

청구항 55

제 54 항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병인, 용도.

청구항 56

제 54 항 또는 제 55 항에 있어서, 상기 화합물이 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물인, 용도.

청구항 57

제 54 항 내지 제 56 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제 40 항 또는 제 41 항에 따른 조성물인, 용도.

청구항 58

IRF4와 연관된 암의 치료 또는 개선을 위한 약제의 제조에서 IRF4에 표적화된 화합물의 용도.

청구항 59

제 58 항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종,

T 세포 림프종, 또는 백혈병인, 용도.

청구항 60

제 58 항 또는 제 59 항에 있어서, 상기 화합물이 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물인, 용도.

청구항 61

제 58 항 내지 제 60 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제 40 항 또는 제 41 항에 따른 조성물인, 용도.

청구항 62

IRF4와 연관된 암의 치료 또는 개선을 위한 약제의 조제에서 IRF4에 표적화된 화합물의 용도.

청구항 63

제 62 항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병인, 용도.

청구항 64

제 62 항 또는 제 63 항에 있어서, 상기 화합물이 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물인, 용도.

청구항 65

제 62 항 내지 제 64 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물이 제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제 40 항 또는 제 41 항에 따른 조성물인, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **서열 목록**

[0002] 본원은 전자 형태의 서열 목록과 함께 출원 중이다. 서열 목록은, 크기가 712 kb인 2019년 1월 14일 창작된 파일명 BIOL0332WOSEQ.txt로서 제공된다. 서열 목록의 전자 형태의 정보는 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 구현예는, IRF4와 연관된 암의 치료, 예방, 또는 개선에 유용할 수 있는, IRF4 발현의 억제에 유용한 방법, 화합물, 및 조성물을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 인터페론 조절 인자 4 (IRF4)는 정상 B 및 T 세포내 면역 반응에서 관여된 전사 인자이고, 혈액학적 악성종양, 특히 다발성 골수종 (MM)의 발달에서 강하게 연루된다. 높은 IRF4 수준은 MM 환자용 전체 생존의 불량한 예후와 연관된다. 세레블론/IRF4 경로의 상향조절은 레날리도마이드 처리의 실패, MM에 대하여 승인된 IMiD 그리고 B 세포 악성종양을 설명한다. IRF4는 종양유전자 MYC와 IRF4 사이 양성 자기-조절 루프가 MM의 생존을 지속하는 MM 세포에서 우수 향상제의 성분이다. IRF4는 또한 피부 역형성 대세포 림프종 DLBCL, B-세포 비호지킨 림프종, ALL, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 말초 T 세포 림프종에서 관여된다. 많은 암에서 그것의 역할에도 불구하고, IRF4는 종래의 치료적 접근법에 의해 미약물작용 표적으로 간주된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0006] 본 명세서에 제공된 특정 구현예는, IRF4와 연관된 암의 치료, 예방, 개선, 또는 진행 저속화에 유용할 수 있는, IRF4 발현 억제에 유용한 강력한 및 내성있는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007] 상술한 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명 모두가 단지 예시적이고 설명적이며, 청구된 대로, 구현예를 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 게다가, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함된"의 사용은 비제한적이다.

[0008] 본 명세서에 사용된 섹션 제목은 단지 조직상의 목적이고 기재된 요지 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 비제한적으로, 특허, 특허 출원, 기사, 서적, 논문, 및 유전자은행 및 NCBI 참조 서열 기록을 포함하는, 본원에서 인용된, 모든 문서, 또는 문서의 부분들은 본 명세서에 논의된 문서의 부분으로, 뿐만 아니라 전체적으로 참고로 이로써 명시적으로 편입된다.

[0009] 본 명세서에 함유된 실시예에서 각 서열번호에서 제시된 서열이 당 모이어티, 인터뉴클레오사이드 연결기, 또는 핵염기에 대한 임의의 변형과 독립적임을 이해해야 한다. 이와 같이, 서열번호에 의해 정의된 화합물은, 독립적으로, 당 모이어티, 인터뉴클레오사이드 연결기, 또는 핵염기에 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. ION 번호에 의해 기재된 화합물은 핵염기 서열, 화학적 변형, 및 모티프의 조합을 나타낸다.

[0010] 달리 나타내지 않는 한, 하기 용어들은 하기 의미를 갖는다:

[0011] "2'-데옥시뉴클레오사이드"는, 자연 발생 데옥시리보핵산 (DNA)에서 발견된 대로, 2'-H(H) 푸라노실 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. 특정 구현예에서, 2'-데옥시뉴클레오사이드는 변형된 핵염기를 포함할 수 있거나 RNA 핵염기 (우라실)을 포함할 수 있다.

[0012] "2'-O-메톡시에틸" (또한 2'-MOE 및 2'-O(CH_2)$_2$-OCH_3)은 푸라노실 고리의 2' 위치에서 O-메톡시-에틸 변형을 지칭한다. 2'-O-메톡시에틸 변형된 당은 변형된 당이다.

[0013] "2'-MOE 뉴클레오사이드" (또한 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드)는 2'-MOE 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다.

[0014] "2'-치환된 뉴클레오사이드" 또는 "2-변형된 뉴클레오사이드"는 2'-치환된 또는 2'-변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 당 모이어티와 관련하여 "2'-치환된" 또는 "2-변형된"은 H 또는 OH 이외 적어도 하나의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 의미한다.

[0015] "3' 표적 부위"는 특정 화합물의 3'-최말단 뉴클레오타이드에 상보성인 표적 핵산의 뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0016] "5' 표적 부위"는 특정 화합물의 5'-최말단 뉴클레오타이드에 상보성인 표적 핵산의 뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0017] "5-메틸시토신"은 5번 위치에 부착된 메틸기를 가진 시토신을 의미한다.

[0018] "약"은 값의 ±10% 이내를 의미한다. 예를 들어, "화합물이 IRF4의 약 70% 억제에 영향을 작용하였다"는 것이 언급되면, IRF4 수준이 60% 내지 80%의 범위 내에서 억제되는 것이 암시된다.

[0019] "투여" 또는 "투여하는"은 그것의 의도된 기능을 수행하기 위해 개체에게 본 명세서에 제공된 화합물 또는 조성물 도입의 경로를 지칭한다. 사용될 수 있는 투여의 경로의 일례는, 비제한적으로, 비경구 투여, 예컨대 피하, 정맥내, 또는 근육내 주사 또는 주입을 포함한다.

[0020] "수반되어 투여된" 또는 "공-투여"는 둘 모두의 약리적 효과가 환자에게서 나타나는 임의의 방식으로 2개 이상의 화합물의 투여를 의미한다. 수반되는 투여는 두 화합물이 단일 약제학적 조성물에서, 동일한 투약 형태로, 투여의 동일한 경로에 의해, 또는 동시에 투여되어야 하는 것을 요구하지 않는다. 두 화합물의 효과는 자체를 동시에 나타낼 필요는 없다. 효과는 일정 기간 동안 단지 중첩될 필요가 있고 동일한 시(공)간에 걸칠 필요는 없다. 수반되는 투여 또는 공-투여는 병렬적으로 또는 순차적으로 투여를 포괄한다.

[0021] "개선"은 연관된 질환, 장애, 또는 병태의 적어도 하나의 지표, 징후, 또는 증상의 개선 또는 약화를 지칭한다. 특정 구현예에서, 개선은 병태 또는 질환의 하나 이상의 지표의 진행 또는 중증도에서 지연 또는 저속화를 포함

한다. 지표의 진행 또는 중증도는, 당해 분야의 숙련가에 의해 알려진, 주관적 또는 객관적 조치에 의해 결정될 수 있다.

[0022] "동물"은, 비제한적으로, 마우스, 랫트, 토끼, 개, 고양이, 돼지를 포함하는, 인간 또는 비-인간 동물, 그리고 비제한적으로, 원숭이 및 침팬지를 포함하는, 비-인간 영장류를 지칭한다.

[0023] "안티센스 활성"은 그것의 표적 핵산에 대한 안티센스 화합물의 하이브리드화에 기인하는 임의의 검출가능한 및/또는 측정가능한 활성을 의미한다. 특정 구현예에서, 안티센스 활성은 표적에 대한 안티센스 화합물의 부재 하에서 표적 핵산 수준 또는 표적 단백질 수준에 비교된 그와 같은 표적 핵산에 의해 인코딩된 표적 핵산 또는 단백질의 양 또는 발현에서 감소이다.

[0024] "안티센스 화합물"은 올리고뉴클레오타이드 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 특징, 예컨대 컨쥬게이트 그룹 또는 말단기를 포함하는 화합물을 의미한다. 안티센스 화합물의 예는 단일가닥 및 이중가닥 화합물, 예컨대, 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, siRNAs, shRNAs, ssRNAs, 및 점유-기반 화합물을 포함한다.

[0025] "안티센스 억제"는 안티센스 화합물의 부재 하에서 표적 핵산 수준에 비교된 표적 핵산에 상보성인 안티센스 화합물의 존재 하에서 표적 핵산 수준의 감소를 의미한다.

[0026] "안티센스 기전"은 화합물의 표적 핵산과의 하이브리드화에 연루하는 모든 기전이고, 여기서 하이브리드화의 결과 또는 효과는, 예를 들어, 전사 또는 스플라이싱에 연루하는 세포 기구의 수반되는 스톨링을 가진 표적 점유 또는 표적 열화 어느 한쪽이다.

[0027] "안티센스 올리고뉴클레오타이드"는 표적 핵산 또는 이의 영역 또는 단편에 상보성인 핵염기 서열을 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산 또는 이의 영역 또는 단편에 특이적으로 하이브리드화가능하다.

[0028] "이환형 뉴클레오사이드" 또는 "BNA"는 이환형 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. "이환형 당" 또는 "이환형 당 모이어티"는 2개의 고리를 포함하는 변형된 당 모이어티를 의미하고, 여기서 제2 고리는 제1 고리에서 원자들 중 2개를 연결하는 브릿지를 통해 형성되어 그것에 의해 이환형 구조를 형성한다. 특정 구현예에서, 이환형 당 모이어티의 제1 고리는 푸라노실 모이어티이다. 특정 구현예에서, 이환형 당 모이어티는 푸라노실 모이어티를 포함하지 않는다.

[0029] "분지화 기"은 적어도 3개의 그룹에 공유 연결기를 형성할 수 있는 적어도 3개의 위치를 가지고 있는 원자의 그룹을 의미한다. 특정 구현예에서, 분지화 기는 컨쥬게이트 링커 및/또는 절단가능한 모이어티를 통해 올리고뉴클레오타이드에 테더 리간드 연결을 위한 복수의 반응적 부위를 제공한다.

[0030] "세포-표적화 모이어티"는 특정 세포 유형 또는 특정 세포 유형들에 결합할 수 있는 컨쥬게이트 그룹 또는 컨쥬게이트 그룹의 부분을 의미한다.

[0031] "cEt" 또는 "구속된 에틸"은 4'-탄소 및 2'-탄소를 연결하는 브릿지를 포함하는 이환형 푸라노실 당 모이어티를 의미하고, 여기서 상기 브릿지는 하기 식을 갖는다: 4'-CH(CH_3)-O-2'.

[0032] "cEt 뉴클레오사이드"는 cEt 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다.

[0033] 화합물에서 "화학적 변형"은 그와 같은 유닛의 최초 상태에 비하여 화합물에서 임의의 유닛의, 화학 반응을 통한 치환 또는 변화를 기재한다. "변형된 뉴클레오사이드"는, 독립적으로, 변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기를 가지고 있는 뉴클레오사이드를 의미한다. "변형된 올리고뉴클레오타이드"는 적어도 하나의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기, 변형된 당, 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.

[0034] "화학적으로 뚜렷한 영역"은 동일한 화합물의 또 다른 영역보다 어떤 점에서 화학적으로 상이한 화합물의 영역을 지칭한다. 예를 들어, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오타이드를 가지고 있는 영역은 2'-O-메톡시에틸 변형 없이 뉴클레오타이드를 가지고 있는 영역으로부터 화학적으로 구별된다.

[0035] "키메라 안티센스 화합물"은, 각 위치가 복수의 서브유닛을 가지고 있는, 적어도 2개의 화학적으로 뚜렷한 영역을 가지고 있는 안티센스 화합물을 의미한다.

[0036] "키랄 풍부한 모집단"은 동일한 분자식의 복수의 분자를 의미하고, 여기서 특정 키랄 중심에 특정 입체화학적 배치형태를 함유하는 모집단 내에서 분자의 수 또는 백분율은 특정 키랄 중심이 스테레오랜덤이면 모집단 내에서 동일한 특정 키랄 중심에 동일한 특정 입체화학적 배치형태를 함유할 것으로 기대된 분자의 수 또는 백분율

초과이다. 각 분자 내에서 다중 키랄 중심을 가지고 있는 분자의 키랄 풍부한 모집단은 하나 이상의 스테로랜덤 키랄 중심을 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 분자는 변형된 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 분자는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물이다.

[0037] "절단가능한 결합"은 분할될 수 있는 임의의 화학 결합을 의미한다. 특정 구현예에서, 절단가능한 결합은 하기 중으로부터 선택된다: 아미드, 폴리아미드, 에스테르, 에테르, 포스포디에스테르의 한쪽 또는 양쪽 에스테르, 포스페이트 에스테르, 카바메이트, 디-설파이드, 또는 펩타이드.

[0038] "절단가능한 모이어티"는, 예를 들어, 세포, 동물, 또는 인간 내에서 생리적 병태 하에 절단되는 원자의 그룹 또는 결합을 의미한다.

[0039] 올리고뉴클레오타이드와 관련하여 "상보성"은 2개의 핵염기 서열이 대향하는 방향으로 정렬되는 경우 그와 같은 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열이 또 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열을 매치하는 것을 의미한다. 핵염기 매치 또는 상보성 핵염기는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 하기 쌍: 아데닌 (A) 및 티민 (T), 아데닌 (A) 및 우라실 (U), 시토신 (C) 및 구아닌 (G), 및 5-메틸 시토신 (^{m}C) 및 구아닌 (G)로 제한된다. 상보성 올리고뉴클레오타이드 및/또는 핵산은 각 뉴클레오사이드에 핵염기 상보성을 가질 필요가 없고 하나 이상의 핵염기 미스매치를 포함할 수 있다. 반대로, 올리고뉴클레오타이드와 관련하여 "완전하게 상보성" 또는 "100% 상보성"은 그와 같은 올리고뉴클레오타이드가 임의의 핵염기 미스매치 없이 각 뉴클레오사이드에 핵염기 매치를 갖는 것을 의미한다.

[0040] "컨쥬게이트 그룹"은 올리고뉴클레오타이드에 부착되는 원자의 그룹을 의미한다. 컨쥬게이트 그룹은 올리고뉴클레오타이드에 컨쥬게이트 모이어티를 부착시키는 컨쥬게이트 링커 및 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0041] "컨쥬게이트 링커"는 올리고뉴클레오타이드에 컨쥬게이트 모이어티를 연결시키는 적어도 하나의 결합을 포함하는 원자의 그룹을 의미한다.

[0042] "컨쥬게이트 모이어티"는 컨쥬게이트 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착되는 원자의 그룹을 의미한다.

[0043] 올리고뉴클레오타이드의 맥락에서 "연속적"은 서로에 바로 인접한 뉴클레오사이드, 핵염기, 당 모이어티, 또는 인터뉴클레오사이드 연결기를 지칭한다. 예를 들어, "연속적 핵염기"는 서열에서 서로에 바로 인접한 핵염기를 의미한다.

[0044] "설계하는" 또는 "에 설계된"은 선택된 핵산 분자와 특이적으로 하이브리드화하는 화합물의 설계 공정을 지칭한다.

[0045] "희석제"는 약리적 활성이 부족하지만, 약제학적으로 필요한 또는 바람직한 조성물에서 성분을 의미한다. 예를 들어, 주입된 조성물에서 희석제는 액체, 예를 들면 염수 용액일 수 있다.

[0046] "상이하게 변형된"은, 변형의 부재를 포함하는, 서로 상이한 화학적 변형 또는 화학적 치환체를 의미한다. 따라서, 예를 들어, MOE 뉴클레오사이드 및 미변형된 DNA 뉴클레오사이드는, DNA 뉴클레오사이드가 미변형되어도, "상이하게 변형된"다. 마찬가지로, DNA 및 RNA는, 둘 모두가 자연 발생 미변형된 뉴클레오사이드이어도, "상이하게 변형된"다. 상이한 핵염기를 포함하는 것을 제외하고 동일한 뉴클레오사이드는 상이하게 변형되지 않는다. 예를 들어, 2'-OMe 변형된 당 및 미변형된 아데닌 핵염기를 포함하는 뉴클레오사이드 그리고 2'-OMe 변형된 당 및 미변형된 티민 핵염기를 포함하는 뉴클레오사이드는 상이하게 변형되지 않는다.

[0047] "용량"은 단일 투여에서, 또는 특정된 시간 기간에서 제공된 화합물 또는 약제학적 제제의 특정된 양을 의미한다. 특정 구현예에서, 용량은 2개 이상의 볼러스, 정제, 또는 주사에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 피하 투여가 요구되는 경우, 원하는 용량은 단일 주사에 의해 쉽게 수용되지 않는 용적을 요구할 수 있다. 상기 구현예에서, 2개 이상의 주사는 원하는 용량을 달성하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 용량은 개체에서 주사 부위 반응을 최소화하기 위해 2개 이상의 주사에서 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물 또는 약제학적 제제는 주입에 의해 연장된 기간에 걸쳐 또는 계속해서 투여된다. 용량은 시간, 일, 주 또는 개월 당 약제학적 제제의 양으로서 언급될 수 있다.

[0048] "투약 레지멘"은 하나 이상의 원하는 효과를 달성하기 위해 설계된 용량의 조합이다.

[0049] "이중가닥 안티센스 화합물"은 서로에 상보성이고 듀플렉스를 형성하는 2개의 올리고머성 화합물을 포함하는 안티센스 화합물을 의미하고, 여기서 상기 2개의 상기 올리고머성 화합물 중 하나는 올리고뉴클레오타이드를 포함

한다.

[0050] "유효량"은 화합물을 필요로 하는 개체에서 원하는 생리적 결과를 유발하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 유효량은 치료받아야 되는 개체의 건강 및 신체 조건, 치료받아야 되는 개체의 분류학적 그룹, 조성물의 제형, 개체의 의료 병태의 평가, 및 다른 관련된 인자에 의존하여 개체 중에서 다양할 수 있다.

[0051] "효능"은 원하는 효과를 생산하기 위한 능력을 의미한다.

[0052] "발현"은 유전자의 코딩된 정보가 세포에서 존재하는 그리고 작동하는 구조로 전환되는 모든 기능을 포함한다. 그와 같은 구조는, 비제한적으로, 전사 및 번역의 생성물을 포함한다.

[0053] "갭머"는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 각각 가지고 있는 외부 영역 사이 위치한 RNase H 절단을 지원하는 복수의 뉴클레오사이드를 가지고 있는 내부 영역을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 의미하고, 여기서 내부 영역을 포함하는 뉴클레오사이드는 외부 영역을 포함하는 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드들과 화학적으로 구별된다. 내부 영역은 "갭"으로서 지칭될 수 있고 외부 영역은 "윙"으로서 지칭될 수 있다.

[0054] "하이브리드화"는 올리고뉴클레오타이드 및/또는 핵산의 어닐링을 의미한다. 특정 기전에 제한되지 않으면서, 하이브리드화의 가장 흔한 기전은, 상보성 핵염기 사이, 왓슨-크릭, 휴그스틴 또는 역전된 휴그스틴 수소 결합일 수 있는, 수소 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 상보성 핵산 분자는, 비제한적으로, 안티센스 화합물 및 핵산 표적을 포함한다. 특정 구현예에서, 상보성 핵산 분자는, 비제한적으로, 올리고뉴클레오타이드 및 핵산 표적을 포함한다.

[0055] "바로 인접한"은 동일한 종류의 바로 인접한 요소 사이 개재하는 요소가 없음 (예를 들면 바로 인접한 핵염기 사이 개재하는 핵염기 없음)을 의미한다.

[0056] "개체"는 치료 또는 요법을 위하여 선택된 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다.

[0057] "발현 또는 활성 억제"는 미처리된 또는 대조군 샘플에서 활성의 발현에 비하여 발현 또는 활성의 감소 또는 봉쇄를 지칭하고 발현 또는 활성의 총 제거를 반드시 나타내지 않는다.

[0058] "인터뉴클레오사이드 연결기"는 올리고뉴클레오타이드에서 인접한 뉴클레오사이드 사이 공유 연결기를 형성하는 그룹 또는 결합을 의미한다. "변형된 인터뉴클레오사이드 연결기"는 자연 발생, 포스페이트 인터뉴클레오사이드 연결기 이외 임의의 인터뉴클레오사이드 연결기를 의미한다. 비-포스페이트 연결기는 본 명세서에서 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기로서 지칭된다.

[0059] "늘어난 올리고뉴클레오타이드"는 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드, 예를 들면 모 올리고뉴클레오타이드에 비하여 하나 이상의 추가의 뉴클레오사이드를 가지고 있는 것이다.

[0060] "연결된 뉴클레오사이드"는 인터뉴클레오사이드 연결기에 의해 함께 연결된 인접한 뉴클레오사이드를 의미한다.

[0061] "링커-뉴클레오사이드"는 올리고뉴클레오타이드를 컨쥬게이트 모이어티에 연결시키는 뉴클레오사이드를 의미한다. 링커-뉴클레오사이드는 화합물의 컨쥬게이트 링커 내에서 위치한다. 링커-뉴클레오사이드는 이들이 올리고뉴클레오타이드로 연속적일지라도 화합물의 올리고뉴클레오타이드 부분의 일부로 간주되지 않는다.

[0062] "미스매치" 또는 "비-상보성"은 제1 및 제2 올리고머성 화합물이 정렬되는 경우 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 상보성이지 않은 제1 올리고뉴클레오타이드의 핵염기를 의미한다. 예를 들어, 비제한적으로 보편적인 핵염기, 이노신, 및 하이포잔틴을 포함하는 핵염기는 적어도 하나의 핵염기와 하이브리드화할 수 있지만 하이브리드화되는 핵염기에 대하여 여전히 미스매치되거나 비-상보성이다. 또 다른 예로서, 제1 및 제2 올리고뉴클레오타이드가 정렬되는 경우 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 하이브리드화할 수 없는 제1 올리고뉴클레오타이드의 핵염기는 미스매치 또는 비-상보성 핵염기이다.

[0063] "조절하는"은 세포, 조직, 장기 또는 유기체에서 특징 변화 또는 조정을 지칭한다. 예를 들어, IRF4 RNA 조절은 세포, 조직, 장기 또는 유기체에서 IRF4 RNA 및/또는 IRF4 단백질의 수준을 증가 또는 감소시키는 것을 의미할 수 있다. "조절제"는 세포, 조직, 장기 또는 유기체에서 변화를 유효화시킨다. 예를 들어, IRF4 화합물은 세포, 조직, 장기 또는 유기체에서 IRF4 RNA 및/또는 IRF4 단백질의 양을 감소시키는 조절제일 수 있다.

[0064] "MOE"는 메톡시에틸을 의미한다.

[0065] "모노머"는 올리고머의 단일 유닛을 지칭한다. 모노머는, 비제한적으로, 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0066] "모티프"는 올리고뉴클레오타이드에서 미변형된 및/또는 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 인터뉴클레오사이드 연결기의 패턴을 의미한다.

[0067] "천연" 또는 "자연 발생"은 자연에서 발견되는 것을 의미한다.

[0068] "비-이환형 변형된 당" 또는 "비-이환형 변형된 당 모이어티"는 제2 고리를 형성하기 위해 당의 2개의 원자 사이 브릿지를 형성하지 않는 변형, 예컨대 치환체를 포함하는 변형된 당 모이어티를 의미한다.

[0069] "핵산"은 모노머성 뉴클레오타이드로 구성된 분자를 지칭한다. 핵산은, 비제한적으로, 리보핵산 (RNA), 데옥시리보핵산 (DNA), 단일가닥 핵산, 및 이중가닥 핵산을 포함한다.

[0070] "핵염기"는 또 다른 핵산의 염기와 짝짓기할 수 있는 복소환형 모이어티를 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 "자연 발생 핵염기"는 아데닌 (A), 티민 (T), 시토신 (C), 우라실 (U), 및 구아닌 (G)이다. "변형된 핵염기"는 화학적으로 변형되는 자연 발생 핵염기이다. "보편적인 염기" 또는 "보편적인 핵염기"는 자연 발생 핵염기 및 변형된 핵염기 이외 핵염기이고, 임의의 핵염기와 짝짓기할 수 있다.

[0071] "핵염기 서열"은 임의의 당 또는 인터뉴클레오사이드 연결기와 독립적인 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드에서 연속적 핵염기의 순서를 의미한다.

[0072] "뉴클레오사이드"는 핵염기 및 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 핵염기 및 당 모이어티 각각은, 독립적으로, 미변형되거나 변형된다. "변형된 뉴클레오사이드"는 변형된 핵염기 및/또는 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. 변형된 뉴클레오사이드는, 핵염기가 부족한, 무염기성 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0073] "올리고머성 화합물"은 단일 올리고뉴클레오타이드 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 특징, 예컨대 컨쥬게이트 그룹 또는 말단기를 포함하는 화합물을 의미한다.

[0074] "올리고뉴클레오타이드"는, 또 다른 것과 독립적인, 변형될 수 있거나 미변형될 수 있는 각 연결된 뉴클레오사이드의 폴리머를 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 올리고뉴클레오타이드는 8-80개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어진다. "변형된 올리고뉴클레오타이드"는 올리고뉴클레오타이드를 의미하고, 여기서 적어도 하나의 당, 핵염기, 또는 인터뉴클레오사이드 연결기는 변형된다. "미변형된 올리고뉴클레오타이드"는 임의의 당, 핵염기, 또는 인터뉴클레오사이드 변형을 포함하지 않는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.

[0075] "모 올리고뉴클레오타이드"는 이의 서열이 유사한 서열의 그러나 상이한 길이, 모티프, 및/또는 화학을 가지고 있는 더 많은 올리고뉴클레오타이드용 설계의 기초로서 사용되는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 새로 설계된 올리고뉴클레오타이드는 모 올리고뉴클레오타이드와 동일한 또는 중첩 서열을 가질 수 있다.

[0076] "비경구 투여"는 주사 또는 주입을 통한 투여를 의미한다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 복강내 투여, 또는 두개내 투여, 예를 들면 척추강내 또는 뇌심실내 투여를 포함한다.

[0077] "약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제"는 개체에게 투여하기에서 사용에 적당한 임의의 서브스턴스를 의미한다. 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 담체는 멸균 수용액, 예컨대 PBS 또는 주사용 증류수일 수 있다.

[0078] "약제학적으로 허용가능한 염"은 화합물, 예컨대 올리고머성 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드의 생리적으로 및 약제학적으로 허용가능한 염, 즉, 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 거기에 원하지 않는 독물학적 효과를 부여하지 않는 염을 의미한다.

[0079] "약제학적 제제"는 개체에게 투여된 경우 치료적 이점을 제공하는 화합물을 의미한다.

[0080] "약제학적 조성물"은 개체에게 투여하기에 적당한 서브스턴스의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 또는 이의 염 및 멸균 수용액을 포함할 수 있다.

[0081] "포스포로티오에이트 연결기"는 비-브릿징 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체되는 변형된 포스페이트 연결기를 의미한다. 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기는 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기이다.

[0082] "인 모이어티"는 인 원자를 포함하는 원자의 그룹을 의미한다. 특정 구현예에서, 인 모이어티는 모노-, 디-, 또는 트리-포스페이트, 또는 포스포로티오에이트를 포함한다.

[0083] "부분"은 핵산의 연속적 (즉, 연결된) 핵염기의 정의된 수를 의미한다. 특정 구현예에서, 부분은 표적 핵산의 연속적 핵염기의 정의된 수이다. 특정 구현예에서, 부분은 올리고머성 화합물의 연속적 핵염기의 정의된

수이다.

[0084] "예방한다"는 몇분부터 무한대까지 기간 동안 질환, 장애, 또는 병태의 개시, 발달 또는 진행의 지연 또는 기선제압을 지칭한다.

[0085] "전구약물"은, 개체에게 투여된 경우, 바디 또는 이의 세포 내에서 또 다른 형태로 대사작용되는 바디 외부에서의 형태로 화합물을 의미한다. 특정 구현예에서, 대사작용된 형태는 화합물 (예를 들면, 약물)의 활성, 또는 더욱 활성 형태이다. 전형적으로 바디 내에서 전구약물의 전환은 세포 또는 조직에서 존재하는 효소(들) (예를 들면, 내인성 또는 바이러스 효소) 또는 화학물질(들)의 작용에 의해, 및/또는 생리적 조건에 의해 촉진된다.

[0086] "감소한다"는 더 작은 정도, 크기, 양, 또는 수로 저하되는 것을 의미한다.

[0087] "RefSeq No."는 서열이 특정 표적 전사체 (예를 들면, 표적 유전자)용인 것을 나타내기 위해 서열에 배정된 문자 및 숫자의 독특한 조합이다. 표적 유전자에 대한 그와 같은 서열 및 정보 (집합적으로, 유전자 기록)은 유전적 서열 데이터베이스에서 발견될 수 있다. 유전적 서열 데이터베이스는 NCBI 참고 서열 데이터베이스, 유전자은행, 유럽 뉴클레오타이드 아카이브, 일본의 DNA 데이터 은행 (후자 3개는 국제 뉴클레오타이드 서열 데이터베이스 공동작업 또는 INSDC를 형성한다)을 포함한다.

[0088] "영역"은 적어도 하나의 확인가능한 구조, 기능, 또는 특징을 가지고 있는 표적 핵산의 일 부분으로서 정의된다.

[0089] "RNAi 화합물"은, 표적 핵산에 의해 인코딩된 단백질 및/또는 표적 핵산을 조절하기 위해, 적어도 부분적으로, RNase H가 아닌, RISC 또는 Ago2를 통해 작용하는 안티센스 화합물을 의미한다. RNAi 화합물은, 비제한적으로 이중가닥 siRNA, 단일가닥 RNA (ssRNA), 및 마이크로RNA 모방체를 포함하는 마이크로RNA를 포함한다.

[0090] "단편"은 핵산 내에서 영역의 더 작은 또는 하위-부분으로서 정의된다.

[0091] "부작용"은 원하는 효과 이외 치료에 기인하는 생리적 질환 및/또는 병태를 의미한다. 특정 구현예에서, 부작용은 주사 부위 반응, 간 기능 테스트 이상, 신장 기능 이상, 간 독성, 신장 독성, 중추 신경계 이상, 근병증, 및 권태감을 포함한다. 예를 들어, 혈청내 증가된 아미노기전달효소 수준은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 증가된 빌리루빈은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다.

[0092] 화합물과 관련하여 "단일가닥"은 화합물이 단 하나의 올리고뉴클레오타이드를 가지고 있는 것을 의미한다. "자기-상보성"은 자체에 적어도 부분적으로 하이브리드화하는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 화합물의 올리고뉴클레오타이드가 자기-상보성인, 하나의 올리고뉴클레오타이드로 이루어지는 화합물은 단일가닥 화합물이다. 단일가닥 화합물은 상보성 화합물에 결합하여 듀플렉스를 형성할 수 있다.

[0093] "부위"는 표적 핵산 내에서 독특한 핵염기 위치로서 정의된다.

[0094] "특이적으로 하이브리드화가능한"은, 비-표적 핵산 상에서 최소 또는 무 효과를 나타내면서, 원하는 효과를 유도하기 위해 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이 충분한 정도의 상보성을 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다. 특정 구현예에서, 특이적 하이브리드화는 생리적 병태 하에서 발생한다.

[0095] 표적 핵산과 관련하여 "특이적으로 억제한다"는 비-표적 핵산 상에서 더 적은, 최소, 또는 무 효과를 나타내면서 표적 핵산의 발현을 감소 또는 차단시키는 것을 의미한다. 감소는 표적 핵산의 발현의 총 제거를 반드시 나타내지 않는다.

[0096] "표준 세포 검정"은 실시예 및 이의 합리적인 변동에서 기재된 검정(들)을 의미한다.

[0097] "표준 생체내 실험"은 실시예(들) 및 이의 합리적인 변동에서 기재된 절차(들)을 의미한다.

[0098] 동일한 분자식의 분자의 모집단의 맥락에서 "스테레오랜덤 키랄 중심"은 랜덤 입체화학적 배치형태를 가지고 있는 키랄 중심을 의미한다. 예를 들어, 스테레오랜덤 키랄 중심을 포함하는 분자의 모집단에서, 스테레오랜덤 키랄 중심의 (S) 배치형태를 가지고 있는 분자의 수는 스테레오랜덤 키랄 중심의 (R) 배치형태를 가지고 있는 분자의 수일 수 있지만 반드시 동일하지 않다. 키랄 중심의 입체화학적 배치형태는 입체화학적 배치형태를 제어하기 위해 설계되지 않은 합성 방법의 결과인 경우 랜덤으로 간주된다.. 특정 구현예에서, 스테레오랜덤 키랄 중심은 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이다.

[0099] "당 모이어티"는 미변형된 당 모이어티 또는 변형된 당 모이어티를 의미한다. "미변형된 당 모이어티" 또는 "미변형된 당"은, RNA에서 발견된 대로, 2'-OH(H) 푸라노실 모이어티 ("미변형된 RNA 당 모이어티"), 또는 DNA에서

발견된 대로, 2'-H(H) 모이어티 ("미변형된 DNA 당 모이어티")를 의미한다. 미변형된 당 모이어티는 1', 3', 및 4' 위치의 각각에서 1개의 수소, 3' 위치에서 산소, 및 5' 위치에서 2개의 수소를 갖는다. "변형된 당 모이어티" 또는 "변형된 당"은 변형된 푸라노실 당 모이어티 또는 당 대리물을 의미한다. "변형된 푸라노실 당 모이어티"는 미변형된 당 모이어티의 적어도 하나의 수소 대신에 비-수소 치환체를 포함하는 푸라노실 당을 의미한다. 특정 구현예에서, 변형된 푸라노실 당 모이어티는 2'-치환된 당 모이어티이다. 그와 같은 변형된 푸라노실 당 모이어티는 이환형 당 및 비-이환형 당을 포함한다.

[0100] "당 대리물"은 올리고뉴클레오타이드에서 핵염기를 또 다른 그룹, 예컨대 인터뉴클레오사이드 연결기, 컨쥬게이트 그룹, 또는 말단기에 결합시킬 수 있는 푸라노실 모이어티 이외를 가지고 있는 변형된 당 모이어티를 의미한다. 당 대리물을 포함하는 변형된 뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드 내에서 하나 이상의 위치 속에 편입될 수 있고 그와 같은 올리고뉴클레오타이드는 상보성 화합물 또는 핵산에 하이브리드화할 수 있다.

[0101] "동반상승효과" 또는 "동반상승한다"는 동일한 용량에서 각 성분 단독의 효과의 첨가제보다 더 큰 조합의 효과를 지칭한다.

[0102] "IRF4"는 IRF4의 임의의 핵산 또는 단백질을 의미한다. "IRF4 핵산"은 IRF4를 인코딩하는 임의의 핵산을 의미한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, IRF4 핵산은 IRF4를 인코딩하는 DNA 서열, (인트론 및 엑손을 포함하는 게놈 DNA를 포함하는) IRF4를 인코딩하는 DNA로부터 전사된 RNA 서열, 및 IRF4를 인코딩하는 mRNA 서열을 포함한다. "IRF4 mRNA"는 IRF4 단백질을 인코딩하는 mRNA를 의미한다. 표적은 어느 한쪽 대문자 또는 소문자로 지칭될 수 있다.

[0103] "IRF4 특이적 억제제"는 분자 수준에서 IRF4 RNA 및/또는 IRF4 단백질 발현 또는 활성을 특이적으로 억제시킬 수 있는 임의의 제제를 지칭한다. 예를 들어, IRF4 특이적 억제제는 핵산 (안티센스 화합물 포함), 펩타이드, 항체, 작은 분자, 및 IRF4 RNA 및/또는 IRF4 단백질의 발현을 억제시킬 수 있는 다른 제제를 포함한다.

[0104] "표적 유전자"는 표적을 인코딩하는 유전자를 지칭한다.

[0105] "표적화"는 원하는 효과를 유도하기 위해 표적 핵산에 화합물의 특이적 하이브리드화를 의미한다.

[0106] "표적 핵산", "표적 RNA", "RNA 전사체" 및 "핵산 표적" 모두는 본 명세서에 기재된 화합물에 의해 표적화될 수 있는 핵산을 의미한다.

[0107] "표적 영역"은 하나 이상의 화합물이 표적화되는 표적 핵산의 일 부분을 의미한다.

[0108] "표적 단편"은 화합물이 표적화되는 표적 핵산의 뉴클레오타이드의 서열을 의미한다. "5' 표적 부위"는 표적 단편의 5'-최말단 뉴클레오타이드를 지칭한다. "3' 표적 부위"는 표적 단편의 3'-최말단 뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0109] "말단기"는 올리고뉴클레오타이드의 말단에 공유적으로 연결되는 원자의 그룹 또는 화학기를 의미한다.

[0110] "치료적 유효량"은 개체에게 치료적 이점을 제공하는 화합물, 약제학적 제제, 또는 조성물의 양을 의미한다.

[0111] "치료한다"는 동물에 있어서 질환, 장애, 또는 병태의 변경 또는 개선을 유효화하기 위해 동물에게 화합물 또는 약제학적 조성물 투여를 지칭한다.

[0112] *특정 구현예*

[0113] 특정 구현예는 IRF4 발현 억제용 방법, 화합물 및 조성물을 제공한다.

[0114] 특정 구현예는 IRF4 핵산에 표적화된 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, IRF4 핵산은 (참고로 편입된, 서열번호: 1 및 서열번호: 2, 각각으로서 본 명세서에 개시된) RefSeq 또는 유전자은행 기탁 번호 NM_002460.3 또는 NT_034880.3_TRUNC_328000_354000에서 제시된 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다.

[0115] 특정 구현예는 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0116] 특정 구현예는 9 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의

적어도 9개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0117] 특정 구현예는 10 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 10개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0118] 특정 구현예는 11 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 11개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 11 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0119] 특정 구현예는 12 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 12개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0120] 특정 구현예는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0121] 특정 구현예는 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다.

[0122] 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 1의 3'UTR 내에서 동일 길이 부분에 상보성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연속적 핵염기 부분을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 3'UTR은 서열번호: 1의 뉴클레오타이드 1483 내지 5332에 상응한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 1의 3'UTR 내에서 핵염기 서열에 이의 전체 길이에 걸쳐 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 상보성인 핵염기 서열을 가지고 있는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 3'UTR은 서열번호: 1의 뉴클레오타이드 1483 내지 5332에 상응한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 1의 3'UTR 내에서 핵염기 서열에 이의 전체 길이에 걸쳐 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 상보성인 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 3'UTR은 서열번호: 1의 뉴클레오타이드 1483 내지 5332에 상응한다.

[0123] 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 1의 뉴클레오타이드 4227-4244, 4227-4242, 4228-4243, 또는 4229-4244 내에서 동일 길이 부분에 상보성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연속적 핵염기 부분을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0124] 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 2의 뉴클레오타이드 9667-9682, 11411-11426, 또는 18090-18105 내에서 동일 길이 부분에 상보성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연속적 핵염기 부분을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0125] 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 1의 뉴클레오타이드 4227-4244, 4227-4242, 4228-4243, 또는 4229-4244 내에서 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0126] 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 2의 뉴클레오타이드 9667-9682, 11411-11426, 또는 18090-18105 내에서 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0127] 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연속적 핵염기 부분을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0128] 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0129] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0130] 특정 구현예에서, IRF4에 표적화된 화합물은 ION 935918이다. 아래 실시예 섹션에서 기재된 바와 같이 선별된 3,000개 이상의 화합물 중에서, ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834는 최고 선도 화합물로서 부각되었다. 특히, ION 935918은 3,000개 이상의 화합물 중에서 효력 및 내성 관점에서 최상의 특성 조합을 나타냈다.

[0131] 특정 구현예에서, 임의의 상술한 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기, 적어도 하나의 변형된 당, 및/또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함한다.

[0132] 특정 구현예에서, 임의의 상술한 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 당은 2'-O-메톡시에틸 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 당은 이환형 당, 예컨대 4'-CH(CH_3)-O-2' 기, 4'-CH_2-O-2' 기, 또는 4'-(CH_2)$_2$-O-2'기이다.

[0133] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기, 예컨대 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다.

[0134] 특정 구현예에서, 임의의 상술한 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 핵염기, 예컨대 5-메틸 시토신을 포함한다.

[0135] 특정 구현예에서, 임의의 상술한 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0136] 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0137] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0138] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0139] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0140] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열를 가지고

있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0141] 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0142] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0143] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0144] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0145] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0146] 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0147] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0148] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0149] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0150] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 1330 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0151] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0152] 3개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0153] 3개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0154] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0155] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 559 또는 560 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0156] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0157] 1개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0158] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0159] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편은 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0160] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 1330 또는 2021 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0161] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0162] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0163] 4개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0164] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0165] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 560에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0166] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0167] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0168] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0169] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0170] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0171] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0172] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0173] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0174] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0175] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 1540에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0176] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0177] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0178] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0179] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토

신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0180] 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 560에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

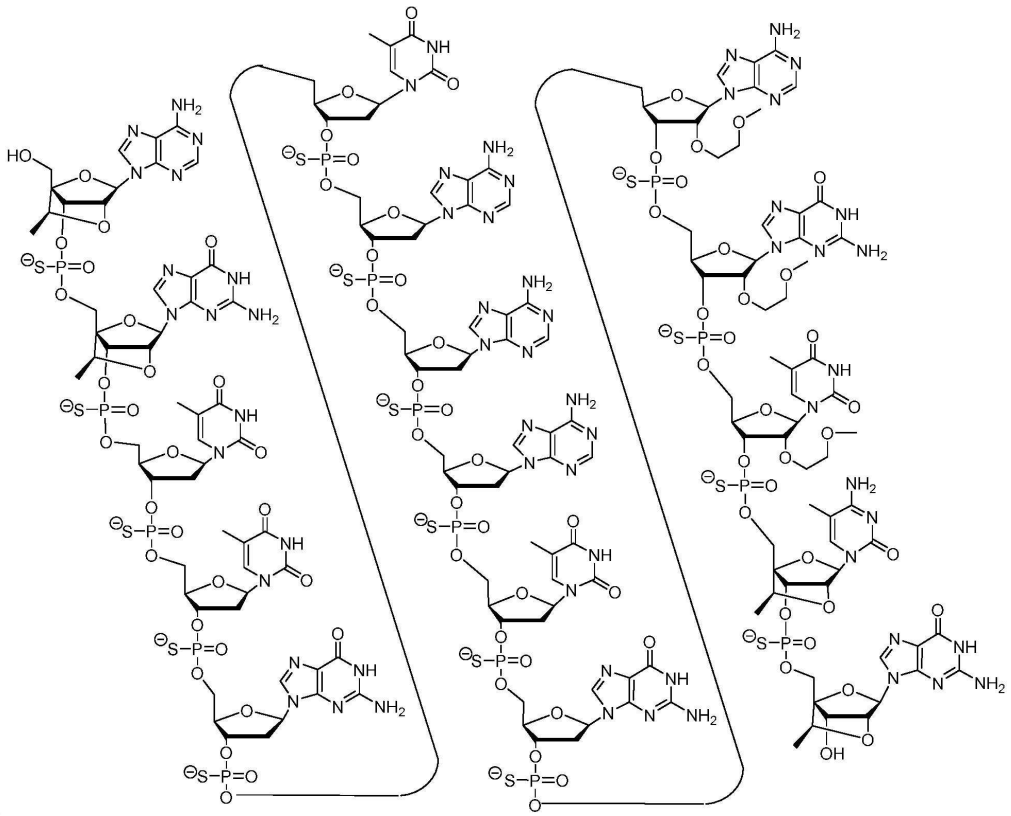
[0181] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0182] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0183] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

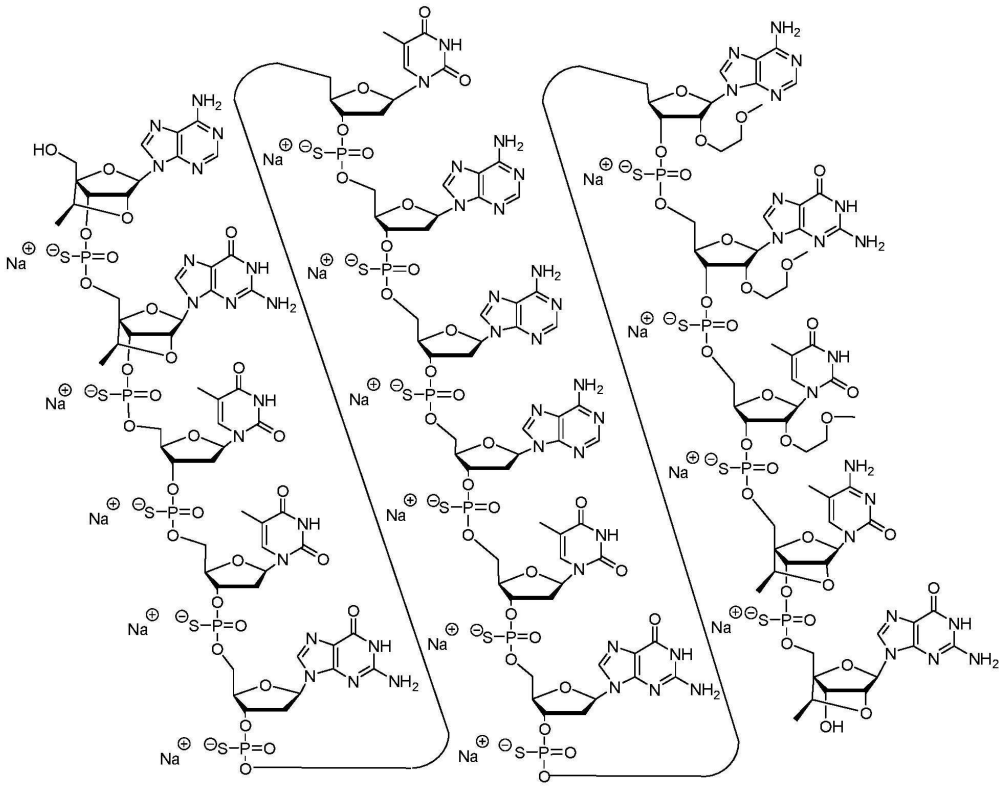
[0184] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0185] 특정 구현예에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935918 또는 이의 염을 포함하거나 상기로 이루어진다:



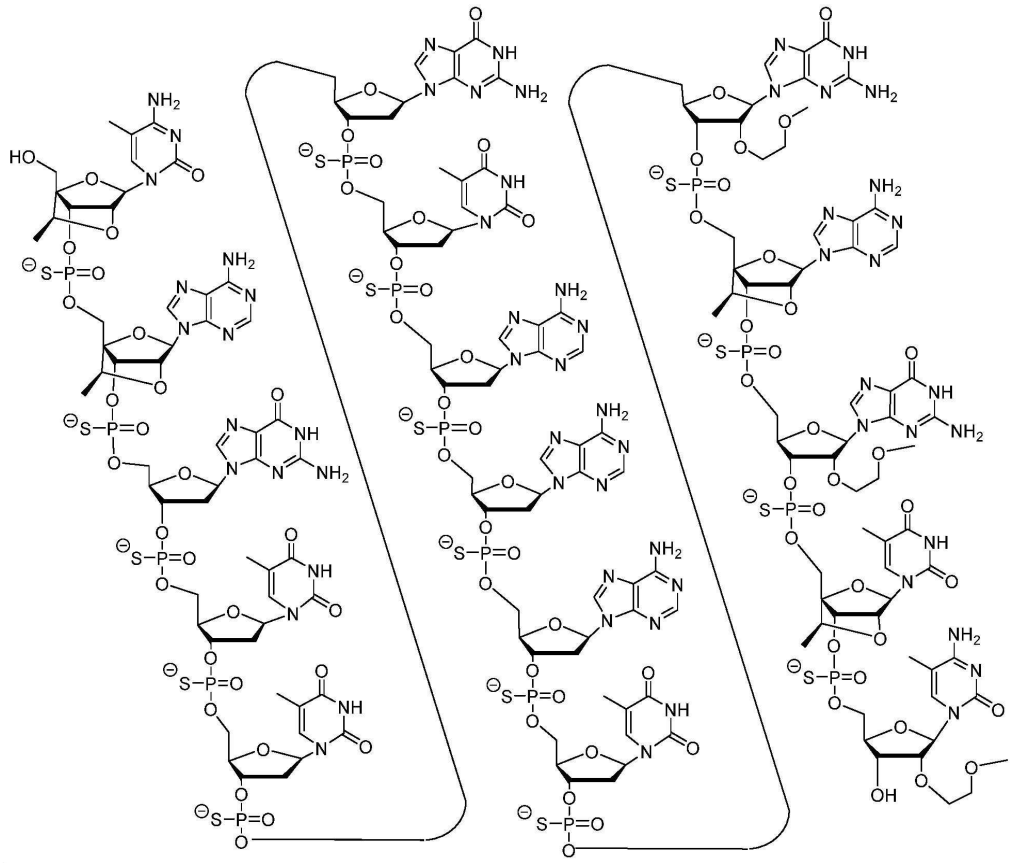
[0186]

[0187] 특정 구현예에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935918의 나트륨 염을 포함하거나 상기로 이루어진다:



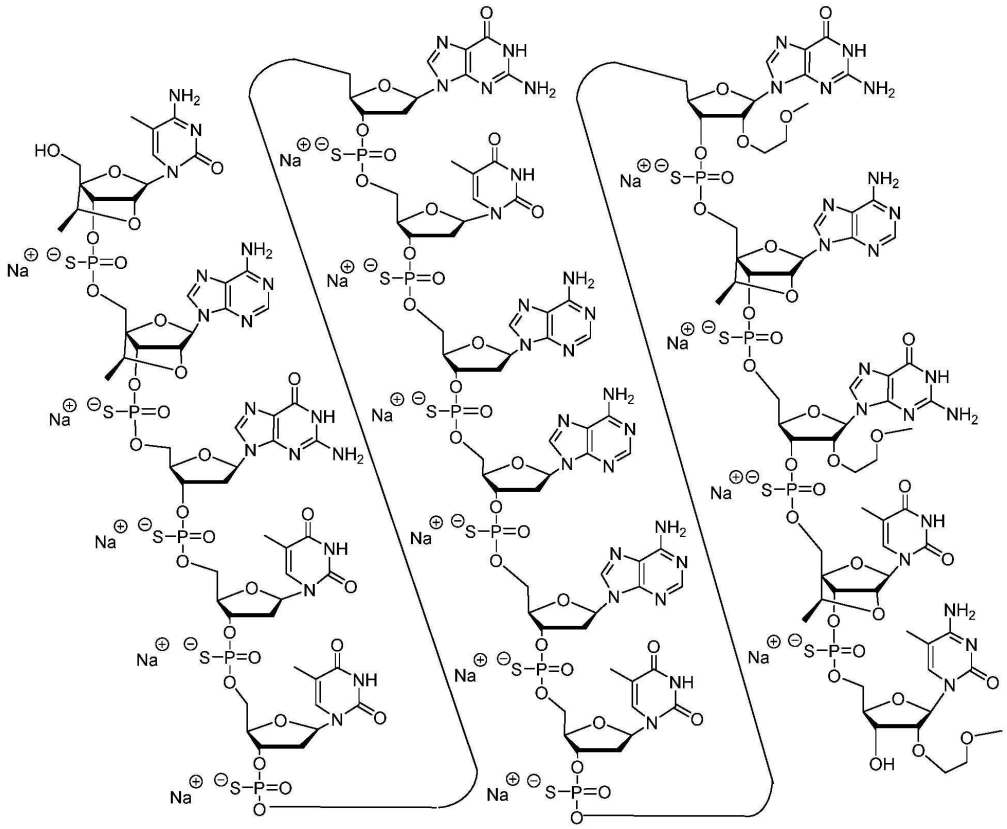
[0188]

[0189] 특정 구현예에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935968 또는 이의 염을 포함하거나 상기로 이루어진다:



[0190]

[0191] 특정 구현예에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935968의 나트륨 염을 포함하거나 상기로 이루어진다:



[0192]

[0193] 임의의 상술한 구현예에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 IRF4를 인코딩하는 핵산에 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 상보성일 수 있다.

[0194] 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 데옥시리보뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이고 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다.

[0195] 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 8 내지 80, 10 내지 30, 12 내지 50, 13 내지 30, 13 내지 50, 14 내지 30, 14 내지 50, 15 내지 30, 15 내지 50, 16 내지 30, 16 내지 50, 17 내지 30, 17 내지 50, 18 내지 22, 18 내지 24, 18 내지 30, 18 내지 50, 19 내지 22, 19 내지 30, 19 내지 50, 또는 20 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0196] 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 조성물은 변형된 올리고뉴클레오타이드의 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 나트륨 염이다. 특정 구현예에서, 염은 칼륨 염이다.

[0197] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 염수 처리된 동물보다 4 배, 3 배, 또는 2 배 이하의 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소 (AST) 값 증가 또는 대조군 처리된 동물에 비교된 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5%, 또는 2% 이하의 간, 비장, 또는 신장 중량에서의 증가 중 적어도 하나를 가짐으로써 실증된 바와 같이 고도로 내성이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 대조군 처리된 동물보다 ALT 또는 AST의 증가를 갖지 않음으로써 실증된 바와 같이 고도로 내성이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 대조군 동물보다 간, 비장, 또는 신장 중량에서 증가를 갖지 않음으로써 실증된 바와 같이 고도로 내성이다.

[0198] 특정 구현예는 임의의 상기 언급된 구현예의 화합물 또는 이의 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 조성물은 약 40 센티푸아즈 (cP) 미만, 약 30 센티포즈 (cP) 미만, 약 20 센티포즈 (cP) 미만, 약 15 센티포즈 (cP) 미만, 또는 약 10 센티포즈 (cP) 미만의 점도를 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 상기 언급된 점도를 가지고 있는 조성물은 약 100 mg/mL, 약 125 mg/mL, 약 150 mg/mL, 약 175 mg/mL, 약 200 mg/mL, 약 225 mg/mL, 약 250 mg/mL, 약 275 mg/mL, 또는 약 300 mg/mL의 농도에서 본 명세서에 제공된 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 임의의 상기 언급된 점도 및/또는 화합물 농도를 가지고 있는 조성물은 실온 또는 약 20℃, 약 21℃, 약 22℃, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 약 26

℃, 약 27℃, 약 28℃, 약 29℃, 또는 약 30℃의 온도를 갖는다.

[0199] *특정 징후*

[0200] 본 명세서에 제공된 특정 구현예는, IRF4를 표적화하는 화합물의 투여에 의해, 상기 개체에서 IRF4와 연관된 암 치료, 예방, 또는 개선에 유용할 수 있는, IRF4 발현의 억제 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4 특이적 억제제일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물, 올리고머성 화합물, 또는 올리고뉴클레오타이드일 수 있다.

[0201] 본 명세서에 제공된 방법으로 치료가능한, 예방가능한, 및/또는 개선가능한 IRF4와 연관된 암의 예는 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL). 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다.

[0202] 특정 구현예에서, 개체에서 IRF4와 연관된 암의 치료, 예방, 또는 개선 방법은 상기 개체에게 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 투여하는 단계, 그것에 의해 암을 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물 투여는 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이를 억제 또는 감소시킨다.

[0203] 특정 구현예에서, 캐너의 치료 또는 개선 방법은 개체에게 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 투여하는 단계, 그것에 의해 암을 치료 또는 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병이다. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의

임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물 투여는 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이를 억제 또는 감소시킨다. 특정 구현예에서, 개체는 IRF4와 연관된 암을 가진 것으로 또는 가질 위험에 처한 것으로 확인된다.

[0204] 특정 구현예에서, IRF4와 연관된 암을 가진, 또는 가질 위험에 처한 개체에서 IRF4의 발현의 억제 방법은 상기 개체에게 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 투여하는 단계, 그것에 의해 상기 개체에서 IRF4의 발현을 억제시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 투여는 골수, 림프 조직, 또는 림프절에서 IRF4의 발현을 억제시킨다. 특정 구현예에서, 개체는 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 갖거나, 가질 위험에 처해 있다. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물 투여는 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이를 억제 또는 감소시킨다. 특정 구현예에서, 개체는 IRF4와 연관된 암을 가진 것으로 또는 가질 위험에 처한 것으로 확인된다.

[0205] 특정 구현예에서, 세포에서 IRF4의 발현의 억제 방법은 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물과 세포를 접촉시키는 단계, 그것에 의해 세포에서 IRF4의 발현을 억제시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 골수, 림프 조직, 또는 림프절 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 골수, 림프 조직, 또는 림프절에 있다. 특정 구현예에서, 세포는 암, 예컨대 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 가지고 있는, 또는 가질 위험에 처한 개체의 골수, 림프 조직, 또는 림프절에 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함

한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다.

[0206] 특정 구현예에서, IRF4와 연관된 암을 가지고 있는, 또는 가질 위험에 처한 개체의 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이의 감소 또는 억제 방법은 상기 개체에게 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 투여하는 단계, 그것에 의해 상기 개체에서 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이를 감소 또는 억제시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 갖거나, 가질 위험에 처해 있다. 본 명세서에 제공된 방법으로 치료가능한, 예방가능한, 및/또는 개선가능한 IRF4와 연관된 암의 예는 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 포함한다. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 개체는 IRF4와 연관된 암을 가진 것으로 또는 가질 위험에 처한 것으로 확인된다.

[0207] 특정 구현예는 암 치료에서 사용을 위한 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물로 그려진다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병이다. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프

조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다.

[0208] 특정 구현예는 암을 가진 개체에서 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이의 감소 또는 억제에서 사용을 위한 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물로 그려진다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병이다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다.

[0209] 특정 구현예는 암 치료용 약제의 제조 또는 조제를 위한 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도로 그려진다. 특정 구현예는 IRF4와 연관된 암 치료용 약제의 조제를 위한 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도로 그려진다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병이다. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서,

화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다.

[0210] 특정 구현예는 암을 가지고 있는 개체에서 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이의 감소 또는 억제용 약제의 제조 또는 조제를 위한 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도로 그려진다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병이다. 특정 구현예는 암을 가진 개체에서 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이의 감소 또는 억제용 약제의 조제를 위한 IRF4 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도로 그려진다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병이다. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IRF4에 표적화된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383의 임의의 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834이다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물일 수 있다.

[0211] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 IRF4에 표적화될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의, 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의, 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의, 또는 20개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 1-2에서 인용된 임의의 핵염기 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 상보성이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기, 적어도 하나의 변형된 당 및/또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고, 변형된 당은 이환형 당 또는 2'-O-메톡시에틸이고, 변

형된 핵염기는 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편; 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편을 포함하고, 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 그리고 바로 인접하여 위치하고 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 변형된 당을 포함한다.

[0212] 임의의 상술한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 12 내지 30, 15 내지 30, 15 내지 25, 15 내지 24, 16 내지 24, 17 내지 24, 18 내지 24, 19 내지 24, 20 내지 24, 19 내지 22, 20 내지 22, 16 내지 20, 또는 17 또는 20개의 연결된 뉴클레오사이드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호: 1-2에서 인용된 임의의 핵염기 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 상보성이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기, 적어도 하나의 변형된 당 및/또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고, 변형된 당은 이환형 당 또는 2'-O-메톡시에틸이고, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 연결된 2'-데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편; 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편을 포함하고, 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 그리고 바로 인접하여 위치하고 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 변형된 당을 포함한다.

[0213] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 16 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 그리고 서열번호: 3-3383 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0214] 연결된 2'-데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0215] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0216] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0217] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0218] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 2021, 560, 559, 1330, 1540, 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0219] 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0220] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0221] 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0222] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0223] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 1330 또는 3303 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0224] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0225] 3개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0226] 3개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0227] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 각 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0228] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 559 또는 560 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0229] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0230] 1개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0231] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0232] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편은 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0233] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 1330 또는 2021 중 어느 하나에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0234] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0235] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0236] 4개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0237] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0238] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 560에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0239] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0240] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0241] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0242] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0243] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 2021에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0244] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0245] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0246] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0247] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드

는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0248] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 1540에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

[0249] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0250] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0251] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

[0252] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0253] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 서열번호: 560에서 인용된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 가지고 있는 16-80개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함하고:

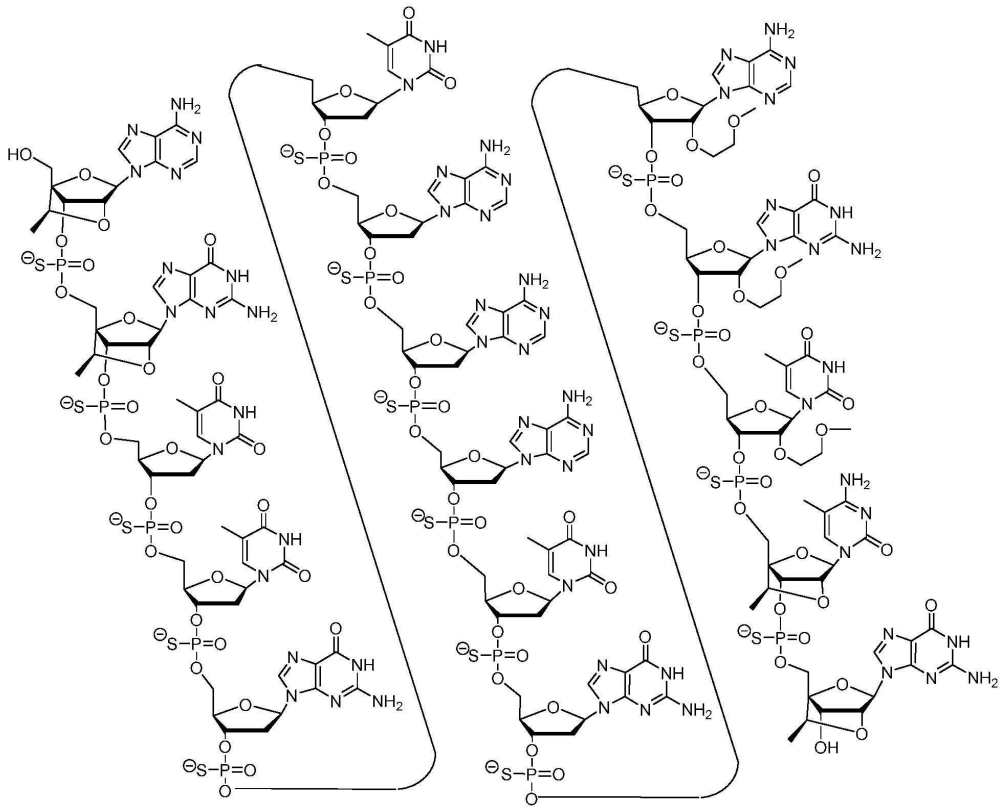
[0254] 9개의 연결된 데옥시뉴클레오사이드로 이루어지는 갭 단편;

[0255] 2개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 5' 윙 단편; 및

[0256] 5개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 3' 윙 단편;

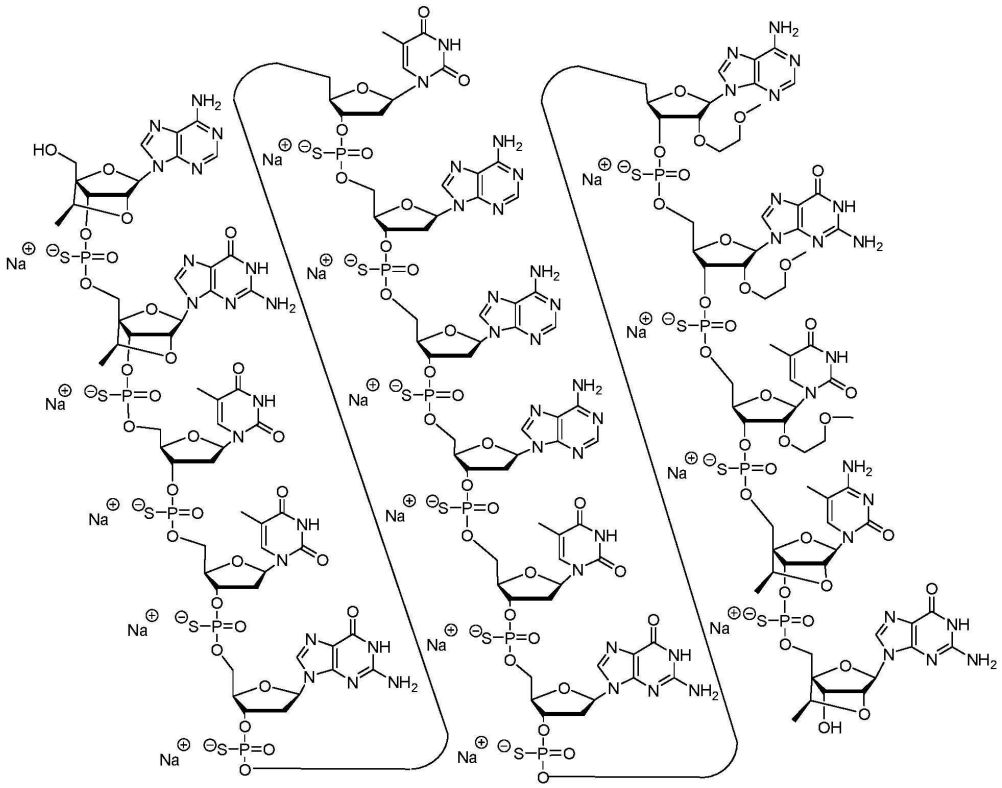
[0257] 여기서 상기 갭 단편은 5' 윙 단편과 3' 윙 단편 사이 위치하고; 여기서 상기 5' 윙 단편의 각 뉴클레오사이드는 cEt 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 상기 3' 윙 단편은 5'에서 3' 방향으로 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드, cEt 뉴클레오사이드, 및 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오사이드를 포함하고; 여기서 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이고; 여기서 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다.

[0258] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935918 또는 이의 염을 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있다:



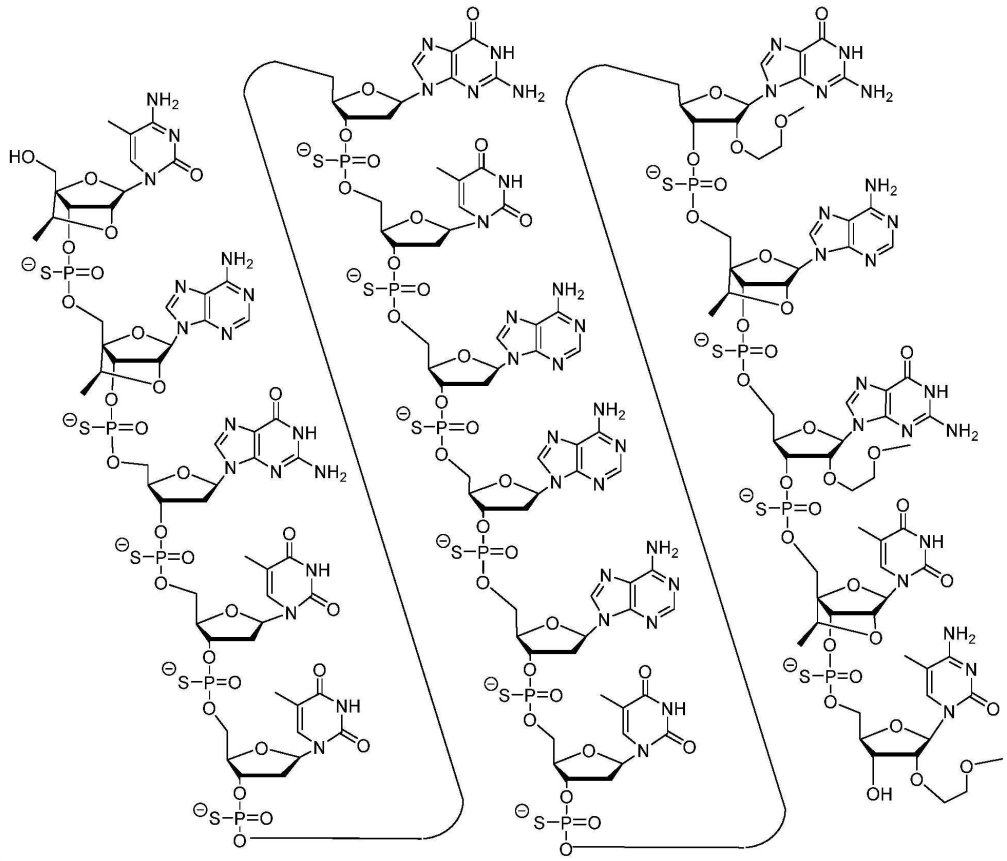
[0259]

[0260] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935918의 나트륨 염을 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있다:



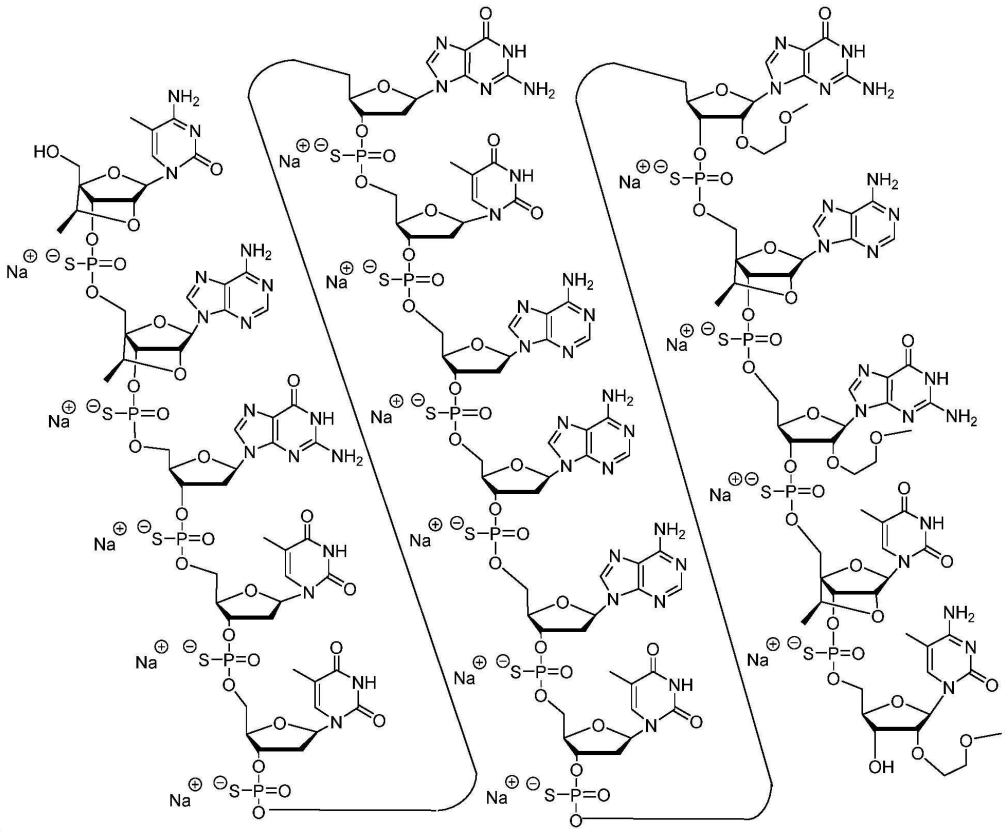
[0261]

[0262] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935968 또는 이의 염을 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있다:



[0263]

[0264] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은, 하기 화학 구조를 가지고 있는, ION 935968의 나트륨 염을 포함할 수 있거나 상기로 이루어질 수 있다:



[0265]

[0266] 임의의 상술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 비경구로 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서 화합물은 주사 또는 주입을 통해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 복

강내 투여, 또는 두개내 투여, 예를 들면 척추강내 또는 뇌심실내 투여를 포함한다.

[0267] *특정 조합 및 조합 요법*

[0268] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 제1 제제는 하나 이상의 2차 제제와 공-투여된다. 특정 구현예에서, 그와 같은 제2 제제는 본 명세서에 기재된 제1 제제와 동일한 질환, 장애, 또는 병태를 치료하도록 설계된다. 특정 구현예에서, 그와 같은 제2 제제는 본 명세서에 기재된 제1 제제와 상이한 질환, 장애, 또는 병태를 치료하도록 설계된다. 특정 구현예에서, 제1 제제는 제2 제제의 원하지 않는 부작용을 치료하도록 설계된다. 특정 구현예에서, 제2 제제는 제1 제제의 원하지 않는 효과를 치료하기 위해 제1 제제와 공-투여된다. 특정 구현예에서, 그와 같은 제2 제제는 본 명세서에 기재된 바와 같이 하나 이상의 약제학적 조성물의 원하지 않는 부작용을 치료하도록 설계된다. 특정 구현예에서, 제2 제제는 조합적 효과를 생산하기 위해 제1 제제와 공-투여된다. 특정 구현예에서, 제2 제제는 상승작용 효과를 생산하기 위해 제1 제제와 공-투여된다. 특정 구현예에서, 제1 및 제2 제제의 공-투여는 제제가 독립적 요법으로서 투여된 경우 치료적 또는 예방적 효과를 달성하도록 요구될 것보다 더 낮은 투약량을 사용하도록 한다.

[0269] 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 조성물은 하나 이상의 2차 제제와 공-투여된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 조성물 및 하나 이상의 2차 제제는 상이한 시간에 투여된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 조성물 및 하나 이상의 2차 제제는 단일 제형으로 함께 제조된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 조성물 및 하나 이상의 2차 제제는 별도로 제조된다. 특정 구현예에서, 2차 제제는 하기로부터 선택된다: 비제한적으로 보르테조밉, 카르필조밉, 및 익사조밉을 포함하는 프로테아좀 억제제; 비제한적으로 이브루티닙을 포함하는 BTK 억제제; 비제한적으로 탈리도마이드, 레날리도마이드, 및 포말리도마이드를 포함하는 IMiDs; 비제한적으로 베네토클락스를 포함하는 BCL2 억제제; 비제한적으로 파노비노스타트를 포함하는 HDAC 억제제; 비제한적으로 디나시클립을 포함하는 CDK 억제제 ; 비제한적으로 셀리넥소를 포함하는 XPO1 억제제; 비제한적으로 CPI-0610을 포함하는 BET 억제제; 비제한적으로 다라투무맙, 이사툭시맙, 및 MOR202를 포함하는 항-CD38 항체; 비제한적으로 엘로투주맙을 포함하는 항-CD319 또는 항-SLAMF7 항체; 덱사메타손, 시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 및 에토포시드.

[0270] 특정 구현예는 2차 제제와 조합으로 본 명세서에 기재된 바와 같이 IRF4에 표적화된 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서 그와 같은 용도는, 비제한적으로, 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 포함하는 암을 앓고 있는 환자의 치료 방법에 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 용도는, 비제한적으로, 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 포함하는 암 치료용 약제의 조제 또는 제조에 있다. 특정 구현예에서, B-세포 림프종은 비호지킨 B-세포 림프종이다. 본 명세서에 제공된 화합물로 치료될 수 있는 특정 구현예의 비호지킨 B-세포 림프종의 예는, 비제한적으로, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 활성화된 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 림프종 (GCB DLBCL), 소포성 림프종, 점막-연관된 림프 조직 림프종 (MALT), 소 세포 림프구 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절 변연부 B 세포 림프종 (NMZL), 비장 변연부 림프종 (SMZL), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 림프종양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, T-세포 림프종은, 비제한적으로, 말초 T-세포 림프종, 성체 T 세포 백혈병/림프종 (ATLL), 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 2차 제제는 하기로부터 선택된다: 비제한적으로 보르테조밉, 카르필조밉, 및 익사조밉을 포함하는 프로테아좀 억제제; 비제한적으로 이브루티닙을 포함하는 BTK 억제제; 비제한적으로 탈리도마이드, 레날리도마이드, 및 포말리도마이드를 포함하는 IMiDs; 비제한적으로 베네토클락스를 포함하는 BCL2 억제제; 비제한적으로 파노비노스타트를 포함하는 HDAC 억제제; 비제한적으로 디나시클립을 포함하는 CDK 억제제; 비제한적으로 셀리넥소를 포함하는 XPO1 억제제; 비제한적으로 CPI-0610을 포함하는 BET 억제제; 비제한적으로 다라투무맙, 이사툭시맙, 및 MOR202를 포함하는 항-CD38 항체; 비제한적으로 엘로투주맙을 포함하는 항-CD319 또는 항-SLAMF7 항체; 덱사메타손, 시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 및 에토포시드.

[0271] 특정 구현예는 본 명세서에 기재된 바와 같이 IRF4에 표적화된 화합물 및 2차 제제, 예컨대 하기로부터 선택된 2차 제제의 조합으로 그려진다: 비제한적으로 보르테조밉, 카르필조밉, 및 익사조밉을 포함하는 프로테아좀 억제제; 비제한적으로 이브루티닙을 포함하는 BTK 억제제; 비제한적으로 탈리도마이드, 레날리도마이드, 및 포말리도마이드를 포함하는 IMiDs; 비제한적으로 베네토클락스를 포함하는 BCL2 억제제; 비제한적으로 파노비노스타트를 포함하는 HDAC 억제제; 비제한적으로 디나시클립을 포함하는 CDK 억제제; 비제한적으로 셀리넥소를 포함하

는 XPO1 억제제; 비제한적으로 CPI-0610을 포함하는 BET 억제제; 멕사메타손, 탈리도마이드, 시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 및 에토포시드. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 IRF4에 표적화된 화합물 및 2차 제제, 예컨대 하기로부터 선택된 2차 제제의 그와 같은 조합: 비제한적으로 보르테조밉, 카르필조밉, 및 익사조밉을 포함하는 프로테아좀 억제제; 비제한적으로 이브루티닙을 포함하는 BTK 억제제; 비제한적으로 레날리도마이드를 포함하는 IMiDs; 비제한적으로 베네토클락스를 포함하는 BCL2 억제제; 비제한적으로 파노비노스타트를 포함하는 HDAC 억제제; 비제한적으로 디나시클립을 포함하는 CDK 억제제; 비제한적으로 셀리넥소를 포함하는 XPO1 억제제; 비제한적으로 CPI-0610을 포함하는 BET 억제제; 비제한적으로 다라투무맙, 이사툭시맙, 및 MOR202를 포함하는 항-CD38 항체; 비제한적으로 엘로투주맙을 포함하는 항-CD319 또는 항-SLAMF7 항체; 멕사메타손, 시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 및 에토포시드. 그와 같은 조합은, 비제한적으로, 혈액암, 골수종, 다발성 골수종 (MM), B 세포 악성종양, 림프종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 백혈병을 포함하는 암의 치료 및/또는 암 세포 증식, 종양 성장, 또는 전이의 감소 또는 억제에 유용할 수 있다.

[0272] 특정 구현예에서 본 명세서에 기재된 바와 같이 IRF4에 표적화된 화합물 및 2차 제제는 2개의 제제를 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여함으로써 병용 요법에서 사용된다. 특정 구현예에서 2개의 제제는 고정된 용량 조합 생성물로서 제형화된다. 다른 구현예에서 2개의 제제는 어느 한쪽 동시에 또는 연속으로 (순차적으로) 취득될 수 있는 별도의 유닛으로서 환자에게 제공된다.

[0273] *특정 화합물*

[0274] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 안티센스 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 올리고머성 화합물을 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고머성 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 것에 상보성인 핵염기 서열을 갖는다.

[0275] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 것에 상보성인 핵염기 서열을 갖는다.

[0276] 특정 구현예에서, 화합물 또는 안티센스 화합물은 단일가닥이다. 그와 같은 단일가닥 화합물 또는 안티센스 화합물은 올리고머성 화합물을 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 그와 같은 올리고머성 화합물은 올리고뉴클레오타이드 및 선택적으로 컨쥬게이트 그룹을 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형된다. 특정 구현예에서, 단일가닥 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 자기-상보성 핵염기 서열을 포함한다.

[0277] 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥이다. 그와 같은 이중가닥 화합물은 표적 핵산에 상보성인 영역을 가지고 있는 제1 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형된 올리고뉴클레오타이드에 상보성인 영역을 가지고 있는 제2 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 RNA 올리고뉴클레오타이드이다. 상기 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드에서 티민 핵염기는 우라실 핵염기에 의해 대체된다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 중 한쪽은 컨쥬게이션된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 둘 모두는 컨쥬게이션된다. 특정 구현예에서, 제1 변형된 올리고뉴클레오타이드는 컨쥬게이션된다. 특정 구현예에서, 제2 변형된 올리고뉴클레오타이드는 컨쥬게이션된다. 특정 구현예에서, 제1 변형된 올리고뉴클레오타이드는 12-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이고 제2 변형된 올리고뉴클레오타이드는 12-30개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 한쪽은 임의의 서열번호: 3-3383의 적어도 8개의 연속적 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0278] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 이중가닥이다. 그와 같은 이중가닥 안티센스 화합물은 표적 핵산에 상보성인 영역을 가지고 있는 제1 올리고머성 화합물 및 제1 올리고머성 화합물에 상보성인 영역을 가지고 있는 제2 올리고머성 화합물을 포함한다. 그와 같은 이중가닥 안티센스 화합물의 제1 올리고머성 화합물은 전형적으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 선택적으로 컨쥬게이트 그룹을 포함하거나 상기로 이루어진다. 그와 같은 이중가닥 안티센스 화합물의 제2 올리고머성 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 변형될 수 있거나 미변형될 수 있다. 이중가닥 안티센스 화합물의 어느 한쪽 또는 양쪽 올리고머성 화합물은 컨쥬게이트 그룹을 포함할 수 있다. 이중가닥 안티센스 화합물의 올리고머성 화합물은 비-상보성 돌출 뉴클레오사이드를 포함할 수 있다.

[0279] 단일가닥 및 이중가닥 화합물의 예는 비제한적으로 올리고뉴클레오타이드, siRNAs, 마이크로RNA 표적화 올리고

뉴클레오타이드, 및 단일가닥 RNAi 화합물, 예컨대 작은 헤어핀 RNAs (shRNAs), 단일가닥 siRNAs (ssRNAs), 및 마이크로RNA 모방체를 포함한다.

[0280] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 5'에서 3' 방향으로 기록된 경우, 표적화되는 표적 핵산의 표적 단편의 역 보체를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0281] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 10 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 12 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 12 내지 22개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 14 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 14 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 15 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 15 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 16 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 16 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 17 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 17 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 18 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 18 내지 21개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 18 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 20 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 환언하면, 그와 같은 올리고뉴클레오타이드는 12 내지 30개의 연결된 서브유닛, 14 내지 30개의 연결된 서브유닛, 14 내지 20 서브유닛, 15 내지 30 서브유닛, 15 내지 20 서브유닛, 16 내지 30 서브유닛, 16 내지 20 서브유닛, 17 내지 30 서브유닛, 17 내지 20 서브유닛, 18 내지 30 서브유닛, 18 내지 20 서브유닛, 18 내지 21 서브유닛, 20 내지 30 서브유닛, 또는 12 내지 22개의 연결된 서브유닛 길이, 각각이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 14개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 16개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 17개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 18개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 19개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 8 내지 80, 12 내지 50, 13 내지 30, 13 내지 50, 14 내지 30, 14 내지 50, 15 내지 30, 15 내지 50, 16 내지 30, 16 내지 50, 17 내지 30, 17 내지 50, 18 내지 22, 18 내지 24, 18 내지 30, 18 내지 50, 19 내지 22, 19 내지 30, 19 내지 50, 또는 20 내지 30개의 연결된 서브유닛의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 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, 또는 80개의 연결된 서브유닛 길이의, 또는 상기 값들 중 어느 2개에 의해 정의된 범위의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서 연결된 서브유닛은 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 또는 핵염기이다.

[0282] 특정 구현예에서, 화합물은, 올리고뉴클레오타이드에 부착되는, 추가의 특징 또는 요소, 예컨대 컨쥬게이트 그룹을 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 그와 같은 화합물은 올리고머성 화합물이다. 컨쥬게이트 그룹이 뉴클레오사이드 (즉 올리고뉴클레오타이드에 컨쥬게이트 그룹을 연결하는 뉴클레오사이드)를 포함하는 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹의 뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드의 길이에서 계수되지 않는다.

[0283] 특정 구현예에서, 화합물은 단축 또는 절단될 수 있다. 예를 들어, 단일 서브유닛은 5' 말단 (5' 절단)으로부터, 또는 대안적으로 3' 말단 (3' 절단)으로부터 결실될 수 있다. IRF4 핵산에 표적화된 단축된 또는 절단된 화합물은 화합물의 5' 말단으로부터 결실된 2개의 서브유닛을 가질 수 있거나, 대안적으로 3' 말단으로부터 결실된 2개의 서브유닛을 가질 수 있다. 대안적으로, 결실된 뉴클레오사이드는 화합물 전반에 걸쳐 분산

될 수 있다.

[0284] 단일 추가의 서브유닛이 늘어난 화합물에서 존재하는 경우, 추가의 서브유닛은 화합물의 5' 또는 3' 말단에 위치할 수 있다. 2개 이상의 추가의 서브유닛이 존재하는 경우, 첨가된 서브유닛은, 예를 들어, 화합물의 5' 말단(5' 첨가)에, 또는 대안적으로 3' 말단 (3' 첨가)에 첨가된 2개의 서브유닛을 가지고 있는 화합물에서 서로에 인접할 수 있다. 대안적으로, 첨가된 서브유닛은 화합물 전반에 걸쳐 분산될 수 있다.

[0285] 화합물, 예컨대 올리고뉴클레오타이드의 길이를 증가 또는 감소시키는 것, 및/또는 활성 제거 없이 미스매치 염기를 도입하는 것이 가능하다 (Woolf 등. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309; Gautschi 등. *J. Natl. Cancer Inst.* March 2001, 93:463-471; Maher and Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358). 그러나, 올리고뉴클레오타이드 서열, 화학 및 모티프에서 외견상으로 작은 변화는 임상 개발에 필요한 하나 이상의 많은 특성에서 큰 차이를 만들 수 있다 (Seth 등. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli 등. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

[0286] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 이중가닥 RNA 화합물 (짧은-간섭 RNA 또는 siRNA로도 칭함) 및 단일가닥 RNAi 화합물 (또는 ssRNA)를 포함하는, 간섭 RNA 화합물 (RNAi)이다. 그와 같은 화합물은 RISC 경로를 통해 적어도 부분적으로 작용하여 표적 핵산을 분해 및/또는 격리시킨다 (따라서, 마이크로RNA/마이크로RNA-모방체 화합물을 포함한다). 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 siRNA는 서열 특이적 RNAi, 예를 들어 짧은 간섭 RNA (siRNA), 이중가닥 RNA (dsRNA), 마이크로-RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 짧은 간섭 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 핵산, 짧은 간섭 변형된 올리고뉴클레오타이드, 화학적으로 변형된 siRNA, 후기-전사적 유전자 사일런싱 RNA (ptgsRNA), 및 기타를 매개할 수 있는 핵산 분자를 기재하는데 사용된 다른 용어들과 동등해지기 위한 것이다. 또한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "RNAi"는 서열 특이적 RNA 간섭, 예컨대 후기 전사적 유전자 사일런싱, 번역 억제, 또는 후성유전학을 기재하는데 사용된 다른 용어들과 동등해지기 위한 것이다.

[0287] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 기재된 IRF4에 표적화된 임의의 올리고뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 연속적 핵염기 부분을 포함하는 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 제1 가닥이 서열번호: 3-3383 중 어느 하나에서 티민 (T) 대신에 우라실 (U)를 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 임의의 서열번호: 3-3383이 표적화되는 IRF4 상의 부위에 상보성인 핵염기 서열을 포함하는 (i) 제1 가닥, 및 (ii) 제2 가닥을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 당에서의 2' 위치가 할로겐 (예컨대 불소 기; 2'-F)을 함유하거나 알콕시 기 (예컨대 메톡시 기; 2'-OMe)를 함유하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형은 dsRNA 화합물의 가닥을 따라 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 연속적 핵염기에 대하여 교대 패턴으로 배열된다. 특정 구현예에서, 화합물은 자연 발생 포스포디에스테르 연결기 이외 인접한 뉴클레오타이드 사이 하나 이상의 연결기를 포함한다. 그와 같은 연결기의 예는 포스포르아미드, 포스포로티오에이트, 및 포스포로디티오에이트 연결기를 포함한다. 화합물은 또한 미국특허 번호 6,673,661에서 교시된 바와 같이 화학적으로 변형된 핵산 분자일 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은, 예를 들어, 2000년 4월 19일 출원된, WO 00/63364에 의해 개시된 바와 같이, 1개 또는 2개의 캡핑된 가닥을 함유한다.

[0288] 특정 구현예에서, 화합물의 제1 가닥은 siRNA 가이드 가닥이고 화합물의 제2 가닥은 siRNA 패신저 가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물의 제2 가닥은 제1 가닥에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물의 각 가닥은 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연결된 뉴클레오사이드 길이이다. 특정 구현예에서, 화합물의 제1 또는 제2 가닥은 컨쥬게이트 그룹을 포함할 수 있다.

[0289] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 기재된 IRF4에 표적화된 임의의 올리고뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일가닥이다. 특정 구현예에서, 그와 같은 화합물은 단일가닥 RNAi (ssRNAi) 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 연속적 핵염기 부분을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열번호: 3-3383 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 우라실 (U)이 서열번호: 3-3383 중 어느 하나에서 티민 (T) 대신하는 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합

물은 임의의 서열번호: 3-3383이 표적화되는 IRF4 상의 부위에 상보성인 핵염기 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 당에서의 2' 위치가 할로겐 (예컨대 불소 기; 2'-F)를 함유하거나 알콕시 기 (예컨대 메톡시 기; 2'-OMe)를 함유하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형은 화합물의 가닥을 따라 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 연속적 핵염기에 대하여 교대 패턴으로 배열된다. 특정 구현예에서, 화합물은 자연 발생 포스포디에스테르 연결기 이외 인접한 뉴클레오타이드 사이 하나 이상의 연결기를 포함한다. 그와 같은 연결기의 예는 포스포르아미드, 포스포로티오에이트, 및 포스포로디티오에이트 연결기를 포함한다. 화합물은 또한 미국특허 번호 6,673,661에서 교시된 바와 같이 화학적으로 변형된 핵산 분자일 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은, 예를 들어, 2000년 4월 19일 출원된, WO 00/63364에 의해 개시된 바와 같이, 캡핑된 가닥을 함유한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 그룹을 포함할 수 있다.

[0290] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 비대칭 중심을 갖고 따라서, 절대적인 입체화학 관점에서, (R) 또는 (S)로서, 예컨대 당 아노머에 대하여 α 또는 β로서, 또는 예컨대 아미노산에 대하여 (D) 또는 (L)로서, 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 배치형태, 등을 야기시킨다. 달리 특정되지 않는 한, 그것의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는, 모든 그와 같은 가능한 이성질체는 본 명세서에 제공된 변형된 올리고뉴클레오타이드에서 포함된다. 마찬가지로, 모든 시스- 및 트랜스-이성질체 및 호변이성질체 형태는 또한 포함된다.

[0291] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 명시된 원소의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소로 대체되는 변동을 포함한다. 예를 들어, 수소 원자를 포함하는 본 명세서에서의 화합물은 각각의 ^{1}H 수소 원자에 대하여 모든 가능한 중수소 치환을 포괄한다. 본 명세서에서의 화합물에 의해 포괄된 동위원소 치환은 하기를 비제한적으로 포함한다: ^{1}H 대신에 ^{2}H 또는 ^{3}H, ^{12}C 대신에 ^{13}C 또는 ^{14}C, ^{14}N 대신에 ^{15}N, ^{16}O 대신에 ^{17}O 또는 ^{18}O, 및 ^{32}S 대신에 ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, 또는 ^{36}S. 특정 구현예에서, 비-방사성 동위원소 치환은 치료 또는 연구 도구로서 사용에 유익한 올리고머성 화합물에 신규한 특성을 부여할 수 있다. 특정 구현예에서, 방사성 동위원소 치환은 연구 또는 진단 목적 예컨대 이미지형성에 적당한 화합물을 만들 수 있다.

[0292] *특정 기전*

[0293] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머성 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 표적 핵산에 하이브리드화할 수 있어서, 적어도 하나의 안티센스 활성을 초래한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 선택적으로 영향을 준다. 그와 같은 화합물은, 하나 이상의 원하는 안티센스 활성을 초래하는, 하나 이상의 표적 핵산에 하이브리드화하고 하나 이상의 비-표적 핵산에 하이브리드화하지 않거나 상당한 원하지 않는 안티센스 활성을 초래하는 방식으로 하나 이상의 비-표적 핵산에 하이브리드화하지 않는 핵염기 서열을 포함한다.

[0294] 특정 안티센스 활성에서, 표적 핵산에 본 명세서에 기재된 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산을 절단하는 단백질의 동원을 초래한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 특정 화합물은 표적 핵산의 RNase H 매개된 절단을 초래한다. RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. 그와 같은 RNA:DNA 듀플렉스내 DNA는 미변형된 DNA일 필요는 없다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 RNase H 활성을 유도하기 위해 충분히 "DNA-유사"하다. 또한, 특정 구현예에서, 갭머의 갭에서 하나 이상의 비-DNA-유사 뉴클레오사이드는 용인된다.

[0295] 특정 안티센스 활성에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 화합물의 일부분은 RNA-유도된 사일런싱 복합체 (RISC)에 장입되어, 궁극적으로 표적 핵산의 절단을 초래한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 특정 화합물은 아르고노트에 의해 표적 핵산의 절단을 초래한다. RISC 속에 장입되는 화합물은 RNAi 화합물이다. RNAi 화합물은 이중가닥 (siRNA) 또는 단일가닥 (ssRNA)일 수 있다.

[0296] 특정 구현예에서, 표적 핵산에 본 명세서에 기재된 화합물의 하이브리드화는 그 표적 핵산을 절단시키는 단백질의 동원을 초래하지 않는다. 특정 상기 구현예에서, 표적 핵산에 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산의 스플라이싱의 변경을 초래한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산에 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산과 단백질 또는 다

른 핵산 사이 결합 상호작용의 억제를 초래한다. 특정 상기 구현예에서, 표적 핵산에 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산의 번역의 변경을 초래한다.

[0297] 안티센스 활성은 직접적으로 또는 간접적으로 관측될 수 있다. 특정 구현예에서, 안티센스 활성의 관찰 또는 검출은 그와 같은 표적 핵산에 의해 인코딩된 표적 핵산 또는 단백질의 양에서의 변화, 핵산 또는 단백질의 스플라이스 변이체의 비에서의 변화, 및/또는 세포 또는 동물에서의 표현형 변화의 관찰 또는 검출을 포함한다.

[0298] *표적 핵산, 표적 영역 및 뉴클레오타이드 서열*

[0299] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 표적 핵산에 상보성인 영역을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 내인성 RNA 분자이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 단백질을 인코딩한다. 특정 상기 구현예에서, 표적 핵산은 하기로부터 선택된다: 인트론, 엑손 및 미번역된 영역을 포함하는, mRNA 및 pre-mRNA. 특정 구현예에서, 표적 RNA는 mRNA이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 pre-mRNA이다. 특정 상기 구현예에서, 표적 영역은 전적으로 인트론 안에 있다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론/엑손 접합을 미친다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론 안에서 적어도 50%이다.

[0300] IRF4를 인코딩하는 뉴클레오타이드는, 제한 없이, 하기를 포함한다: RefSEQ No. NM_002460.3 및 NT_034880.3 TRUNC_328000_354000.

[0301] *하이브리드화*

[0302] 일부 구현예에서, 하이브리드화는 본 명세서에 개시된 화합물과 IRF4 핵산 사이 발생한다. 하이브리드화의 가장 흔한 기전은 핵산 분자의 상보성 핵염기 사이 수소 결합 (예를 들면, 왓슨-크릭, 휴그스틴 또는 역전된 휴그스틴 수소 결합)을 포함한다.

[0303] 하이브리드화는 다양한 조건 하에서 일어날 수 있다. 하이브리드화 조건은 서열-의존적이고 하이브리드화되어야 하는 핵산 분자의 성질 및 조성에 의해 결정된다.

[0304] 서열이 구체적으로 표적 핵산에 하이브리드화가능 여부의 결정 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 구체적으로 IRF4 핵산과 하이브리드화가능하다.

[0305] *상보성*

[0306] 올리고뉴클레오타이드는 그와 같은 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열이 또 다른 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열을 매치하는 경우 또 다른 핵산에 또는 2개의 핵염기 서열이 대향하는 방향으로 정렬되는 경우 핵산 또는 이의 하나 이상의 영역에 상보성인 것으로 언급된다. 핵염기 매치 또는 상보성 핵염기는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 하기 쌍으로 제한된다: 달리 명시되지 않는 한 아데닌 (A) 및 티민 (T), 아데닌 (A) 및 우라실 (U), 시토신 (C) 및 구아닌 (G), 및 5-메틸 시토신 (mC) 및 구아닌 (G). 상보성 올리고뉴클레오타이드 및/또는 핵산은 각 뉴클레오사이드에서 핵염기 상보성을 가질 필요가 없고 하나 이상의 핵염기 미스매치를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 그와 같은 올리고뉴클레오타이드가 임의의 핵염기 미스매치 없이 각 뉴클레오사이드에 핵염기 매치를 갖는 경우 완전하게 상보성 또는 100% 상보성이다.

[0307] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머성 화합물을 포함한다. 화합물과 IRF4 핵산 사이 비-상보성 핵염기는 화합물이 구체적으로 표적 핵산에 하이브리드화할 수 있게 남아있다면 용인될 수 있다. 또한, 화합물은 개재하는 또는 인접한 단편이 하이브리드화 이벤트 (예를 들면, 루프 구조, 미스매치 또는 헤어핀 구조)에서 관여되지 않는 방식으로 IRF4 핵산의 하나 이상의 단편에 걸쳐 하이브리드화할 수 있다.

[0308] 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 이의 명시된 부분은 IRF4 핵산, 표적 영역, 표적 단편, 또는 이의 명시된 부분에 적어도, 또는 최대 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상보성이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 이의 명시된 부분은, IRF4 핵산, 표적 영역, 표적 단편, 또는 이의 명시된 부분에 상보성인, 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95%, 95% 내지 100%, 또는 이들 범위 사이 임의의 수이다. 표적 핵산과 화합물의 퍼센트 상보성은 일상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0309] 예를 들어, 화합물의 20개의 핵염기 중 18개가 표적 영역에 상보성이고, 따라서 구체적으로 하이브리드화할 화합물은 90 퍼센트 상보성을 나타낼 것이다. 이 실시예에서, 나머지 비-상보성 핵염기는 상보성 핵염기로 클러스

터링 또는 산재될 수 있고 서로에 또는 상보성 핵염기에 연속적일 필요는 없다. 이와 같이, 표적 핵산과 완전한 상보성의 2개의 영역에 의해 측접되는 4개의 비-상보성 핵염기를 가지고 있는 18개의 핵염기 길이인 화합물은 표적 핵산과 77.8%의 전체적인 상보성을 가질 것이다. 표적 핵산의 영역과 화합물의 퍼센트 상보성은 BLAST 프로그램 (기초 국소 정렬 검색 도구) 및 당업계에서 알려진 PowerBLAST 프로그램 (Altschul 등, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403 410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656)을 사용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 퍼센트 상동성, 서열 동일성 또는 상보성은, 예를 들어, Smith and Waterman (Adv.Appl.Math., 1981, 2, 482 489)의 알고리즘을 사용하는, 디폴트 설정을 사용하여, Gap 프로그램 (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)에 의해 결정될 수 있다.

[0310] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 명시된 부분은 표적 핵산, 또는 이의 명시된 부분에 완전하게 상보성 (즉 100% 상보성)이다. 예를 들어, 화합물은 IRF4 핵산, 또는 이의 표적 영역, 또는 표적 단편 또는 표적 서열에 완전하게 상보성일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "완전하게 상보성"은 화합물의 각 핵염기가 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 상보성인 것을 의미한다. 예를 들어, 20개의 핵염기 화합물은, 화합물에 완전하게 상보성인 표적 핵산의 상응하는 20개의 핵염기 부분이 있는 한, 400개의 핵염기 길이인 표적 서열에 완전하게 상보성이다. 완전하게 상보성은 또한 제1 및/또는 제2 핵산의 명시된 부분과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 30개의 핵염기 화합물의 20개의 핵염기 부분은 400개의 핵염기 길이인 표적 서열에 "완전하게 상보성"일 수 있다. 30개의 핵염기 화합물의 20개의 핵염기 부분은 각 핵염기가 화합물의 20개의 핵염기 부분에 상보성인 상응하는 20개의 핵염기 부분을 상기 표적 서열이 갖는다면 상기 표적 서열에 완전하게 상보성이다. 동시에, 전체 30개의 핵염기 화합물은, 화합물의 나머지 10개의 핵염기가 또한 상기 표적 서열에 상보성 여부에 의존하여, 상기 표적 서열에 완전하게 상보성일 수 있거나 아닐 수 있다.

[0311] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 표적 핵산에 비해 하나 이상의 미스매치된 핵염기를 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 상기 표적에 대한 안티센스 활성은 그와 같은 미스매치만큼 감소되지만, 비-표적에 대한 활성은 다량만큼 감소된다. 따라서, 특정 상기 구현예에서 화합물의 선택성은 개선된다. 특정 구현예에서, 미스매치는 구체적으로 갭머 모티프를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드 내에서 위치한다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 갭 영역의 5'-말단으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8번 위치에 있다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 갭 영역의 3'-말단으로부터 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1번 위치에 있다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 윙 영역의 5'-말단으로부터 1, 2, 3, 또는 4번 위치에 있다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 윙 영역의 3'-말단으로부터 4, 3, 2, 또는 1번 위치에 있다. 특정 구현예에서, 미스매치는 구체적으로 갭머 모티프를 가지고 있지 않은 올리고뉴클레오타이드 내에서 위치한다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12번 위치에 있다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단으로부터 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12번 위치에 있다.

[0312] 비-상보성 핵염기의 위치는 화합물의 5' 말단 또는 3' 말단에 있을 수 있다. 대안적으로, 비-상보성 핵염기 또는 핵염기들은 화합물의 내부 위치에 있을 수 있다. 2개 이상의 비-상보성 핵염기가 존재하는 경우, 이들은 연속적 (즉 연결된) 또는 비-연속적일 수 있다. 일 구현예에서, 비-상보성 핵염기는 갭머 올리고뉴클레오타이드의 윙 단편에서 위치한다.

[0313] 특정 구현예에서, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 핵염기 길이이거나, 최대 상기인 본 명세서에 기재된 화합물은 표적 핵산, 예컨대 IRF4 핵산, 또는 이의 명시된 부분에 비해 4 이하, 3 이하, 2 이하, 또는 1개 이하 비-상보성 핵염기(들)을 포함한다.

[0314] 특정 구현예에서, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 핵염기 길이이거나, 최대 상기인 본 명세서에 기재된 화합물은 표적 핵산, 예컨대 IRF4 핵산, 또는 이의 명시된 부분에 비해 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하, 2 이하, 또는 1개 이하 비-상보성 핵염기(들)을 포함한다.

[0315] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 표적 핵산의 일 부분에 상보성인 것들을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "부분"은 표적 핵산의 영역 또는 단편 내에서 연속적 (즉 연결된) 핵염기의 정의된 수를 지칭한다. "부분"은 또한 화합물의 연속적 핵염기의 정의된 수를 지칭할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 8개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 9개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 10개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 11개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 12개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 13

개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 14개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 15개의 핵염기 부분에 상보성이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단편의 적어도 16개의 핵염기 부분에 상보성이다. 표적 단편의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 초과의 핵염기 부분, 또는 이들 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위에 상보성인 화합물이 또한 고려된다.

[0316] *동일성*

[0317] 본 명세서에 제공된 화합물은 또한 특정 뉴클레오타이드 서열, 서열번호, 또는 특이적 ION 번호, 또는 이의 부분에 의해 제시된 화합물에 정의된 퍼센트 동일성을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 화합물은 동일 핵염기 짝짓기 능력을 갖는다면 본 명세서에 개시된 서열과 동일성이다. 예를 들어, 개시된 DNA 서열에서 티미딘 대신에 우라실을 함유하는 RNA는 우라실 및 티미딘 둘 모두가 아데닌과 짝짓기하기 때문에 DNA 서열에 동일성인 것으로 간주될 것이다. 본 명세서에 기재된 화합물 뿐만 아니라 본 명세서에 제공된 화합물에 비하여 비-동일성 염기를 가지고 있는 화합물의 단축된 및 늘어난 버전은 또한 고려된다. 비-동일성 염기는 화합물 전반에 걸쳐 분산될 수 있거나 서로 인접할 수 있다. 화합물의 퍼센트 동일성은 비교되고 있는 서열에 비하여 동일 염기 짝짓기를 가지고 있는 염기의 수에 따라 계산된다.

[0318] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 부분은 본 명세서에 개시된 화합물 또는 서열번호 중 하나 이상, 또는 이의 부분이거나, 상기에 적어도, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 특정 뉴클레오타이드 서열, 서열번호, 또는 특이적 ION 번호, 또는 이의 부분에 의해 제시된 화합물에 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성, 또는 그와 같은 값들 사이 임의의 백분율이고, 여기에서 상기 화합물은 하나 이상의 미스매치된 핵염기를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12번에 있다. 특정 상기 구현예에서, 미스매치는 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단으로부터 위치 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12번에 있다.

[0319] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 안티센스 화합물을 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 일 부분은 표적 핵산의 동일 길이 부분에 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일 길이 부분에 비교된다.

[0320] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 일 부분은 표적 핵산의 동일 길이 부분에 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일 길이 부분에 비교된다.

[0321] **특정 변형된 화합물**

[0322] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 올리고뉴클레오타이드는 미변형된 올리고뉴클레오타이드 (RNA 또는 DNA)일 수 있거나 변형된 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 변형된 올리고뉴클레오타이드는 미변형된 RNA 또는 DNA에 비해 적어도 하나의 변형을 포함한다 (즉, (변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는) 적어도 하나의 변형된 뉴클레오사이드 및/또는 적어도 하나의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다).

[0323] **A. 변형된 뉴클레오사이드**

[0324] 변형된 뉴클레오사이드는 변형된 당 모이어티 또는 변형된 핵염기 또는 당 모이어티 및 변형된 핵염기 둘 모두를 포함한다.

[0325] *1. 변형된 당 모이어티*

[0326] 특정 구현예에서, 당 모이어티는 비-이환형 변형된 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 이환형 또는 삼환형 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 당 대리물이다. 그와 같은 당 대리물은 변형된 당 모이어티의 다른 유형의 것에 상응하는 하나 이상의 치환을 포함할 수 있다.

[0327] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는, 비제한적으로 2', 4', 및/또는 5' 위치에서 치환체를 포함하는, 하나 이상의 비환형 치환체를 가진 푸라노실 고리를 포함하는 비-이환형 변형된 당 모이어티이다. 특정 구현예에서 비-이환형 변형된 당 모이어티의 하나 이상의 비환형 치환체는 분지형이다. 비-이환형 변형된 당 모이어티에 적당한 2'-치환기의 예는 하기를 비제한적으로 포함한다: 2'-F, 2'-OCH_3 ("OMe" 또는 "O-메틸"), 및 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ ("MOE"). 특정 구현예에서, 2'-치환기는 하기중으로부터 선택된다: 할로, 알릴, 아미노, 아지도, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10} 알콕시, O-C_1-C_{10} 치환된 알콕시, O-C_1-C_{10} 알킬, O-C_1-C_{10} 치환된 알킬, S-알킬, N(R_m)-알킬, O-알케닐, S-알케닐, N(R_m)-알케닐, O-알키닐, S-알키닐, N(R_m)-알키닐, O-알킬레닐-O-알킬, 알키닐, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴, O-아르알킬, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ 또는 $OCH_2C(=O)$-N(R_m)(R_n), 여기에서 각 R_m 및 R_n은, 독립적으로, Cook 등, U.S. 6,531,584; Cook 등, U.S. 5,859,221; 및 Cook 등, U.S. 6,005,087에서 기재된 H, 아미노 보호기, 또는 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬, 및 2'-치환기임. 이들 2'-치환기의 특정 구현예는 독립적으로 하기중으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 추가로 치환될 수 있다: 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 니트로 (NO_2), 티올, 티오알콕시, 티오알킬, 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐. 선형으로 비-이환형 변형된 당 모이어티에 적당한 4'-치환기의 예는 비제한적으로 알콕시 (예를 들면, 메톡시), 알킬, 및 Manoharan 등, WO 2015/106128에서 기재된 것을 포함한다. 비-이환형 변형된 당 모이어티에 적당한 5'-치환기의 예는 하기를 비제한적으로 포함한다: 5'-메틸 (R 또는 S), 5'-비닐, 및 5'-메톡시. 특정 구현예에서, 비-이환형 변형된 당은 1개 초과 비-브릿징 당 치환체, 예를 들어, 2'-F-5'-메틸 당 모이어티 및 변형된 당 모이어티 그리고 Migawa 등, US2010/190837 및 Rajeev 등, US2013/0203836에서 기재된 변형된 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0328] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오사이드 또는 2'-비-이환형 변형된 뉴클레오사이드는 하기로부터 선택된 선형 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함한다: F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 및 N-치환된 아세트아미드 ($OCH_2C(=O)$-N($R_m$)($R_n$)), 여기에서 각 R_m 및 R_n은, 독립적으로, H, 아미노 보호기, 또는 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬임.

[0329] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오사이드 또는 2'-비-이환형 변형된 뉴클레오사이드는 하기로부터 선택된 선형 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함한다: F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 및 $OCH_2C(=O)$-N(H)CH_3 ("NMA").

[0330] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오사이드 또는 2'-비-이환형 변형된 뉴클레오사이드는 하기로부터 선택된 선형 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함한다: F, OCH_3, 및 $OCH_2CH_2OCH_3$.

[0331] 변형된 당 모이어티, 예컨대 비-이환형 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드는 뉴클레오사이드의 당 모이어티 상에서 치환(들)의 위치(들)에 의해 지칭된다. 예를 들어, 2'-치환된 또는 2-변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드는 2'-치환된 뉴클레오사이드 또는 2-변형된 뉴클레오사이드로 지칭된다.

[0332] 특정 모디페드 당 모이어티는 이환형 당 모이어티를 초래하는 제2 고리를 형성하는 브릿징 당 치환체를 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 이환형 당 모이어티는 4' 및 2' 푸라노스 고리 원자 사이 브릿지를 포함한다. 그와 같은 4' 내지 2' 브릿징 당 치환체의 예는 하기를 비제한적으로 포함한다: 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2' ("LNA"), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH_3)-O-2' (S 배치형태인 경우 "구속된 에틸" 또는 "cEt"로 칭함), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-CH(CH_2OCH_3)-O-2' ("구속된 MOE" 또는 "cMOE") 및 이의 유사체 (참고, 예를 들면, Seth 등, U.S. 7,399,845, Bhat 등, U.S. 7,569,686, Swayze 등, U.S. 7,741,457, 및 Swayze 등, U.S. 8,022,193), 4'-C(CH_3)(CH_3)-O-2' 및 이의 유사체 (참고, 예를 들면, Seth 등, U.S. 8,278,283), 4'-CH_2-N(OCH_3)-2' 및 이의 유사체 (참고, 예를 들면, Prakash 등, U.S. 8,278,425), 4'-CH_2-O-N(CH_3)-2' (참고, 예를 들면, Allerson 등, U.S. 7,696,345 및 Allerson 등, U.S. 8,124,745), 4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2' (참고, 예를 들면, Zhou, *등, J. Org.Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH_2-C(=CH_2)-2' 및 이의 유사체 (참고 예를 들면, Seth 등, U.S. 8,278,426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2', 및 4'-CH_2-N(R)-O-2', 여기서 각 R, R_a, 및 R_b는, 독립적으로, H, 보호기, 또는 C_1-

C_{12} 알킬임 (참고, 예를 들어 Imanishi 등, U.S. 7,427,672).

[0333] 특정 구현예에서, 그와 같은 4' 내지 2' 브릿지는 독립적으로 하기로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 연결된 기를 포함한다: $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$, $-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, 및 $-N(R_a)-$;

[0334] 여기서:

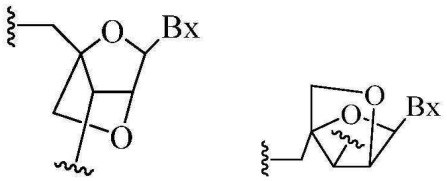
[0335] x는 0, 1, 또는 2이고;

[0336] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0337] 각 R_a 및 R_b는, 독립적으로, H, 보호기, 하이드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 복소환 라디칼, 치환된 복소환 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C_5-C_7 지환족 라디칼, 치환된 C_5-C_7 지환족 라디칼, 할로겐, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, CN, 설포닐 ($S(=O)_2-J_1$), 또는 설폭실 ($S(=O)-J_1$)이고; 각 J_1 및 J_2는, 독립적으로, H, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, 복소환 라디칼, 치환된 복소환 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환된 C_1-C_{12} 아미노알킬, 또는 보호기임.

[0338] 추가의 이환형 당 모이어티는 당해 기술에 공지되어 있다, 참고, 예를 들어: Freier 등, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek 등, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh 등, *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin 등, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Wahlesteldt 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97*, 5633-5638; Kumar 등, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh 등, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava 등, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 8362-8379; Elayadi 등, *Curr. Opinion Invens. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch 등, *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; Orum 등, *Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; Wengel 등, U.S. 7,053,207; Imanishi 등, U.S. 6,268,490; Imanishi 등. U.S. 6,770,748; Imanishi 등, U.S. RE44,779; Wengel 등, U.S. 6,794,499; Wengel 등, U.S. 6,670,461; Wengel 등, U.S. 7,034,133; Wengel 등, U.S. 8,080,644; Wengel 등, U.S. 8,034,909; Wengel 등, U.S. 8,153,365; Wengel 등, U.S. 7,572,582; 및 Ramasamy 등, U.S. 6,525,191;; Torsten 등, WO 2004/106356; Wengel 등, WO 1999/014226; Seth 등, WO 2007/134181; Seth 등, U.S. 7,547,684; Seth 등, U.S. 7,666,854; Seth 등, U.S. 8,088,746; Seth 등, U.S. 7,750,131; Seth 등, U.S. 8,030,467; Seth 등, U.S. 8,268,980; Seth 등, U.S. 8,546,556; Seth 등, U.S. 8,530,640; Migawa 등, U.S. 9,012,421; Seth 등, U.S. 8,501,805; Allerson 등, US2008/0039618; 및 Migawa 등, US2015/0191727.

[0339] 특정 구현예에서, 이환형 당 모이어티 그리고 그와 같은 이환형 당 모이어티를 편입시키는 뉴클레오사이드는 추가로 이성질체 배치형태에 의해 정의된다. 예를 들어, (본 명세서에 기재된) LNA 뉴클레오사이드는 α-L 배치형태 또는 β-D 배치형태일 수 있다.

[0340] 

[0341] LNA (β-D 배치형태) α-*L*-LNA (α-*L* 배치형태)

[0342] 브릿지 = 4'-CH_2-O-2' 브릿지 = 4'-CH_2-O-2'

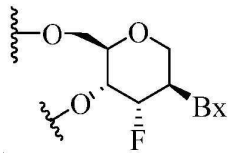
[0343] α-L-메틸렌옥시 (4'-CH_2-O-2') 또는 α-L-LNA 이환형 뉴클레오사이드는 안티센스 활성을 보여주었던 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 편입되어 왔다 (Frieden 등, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). 본 명세서에서, 이환형 뉴클레오사이드의 일반적인 설명은 두 이성질체 배치형태를 포함한다. 특이적 이환형 뉴클레오사이드 (예를 들면, LNA 또는 cEt)의 위치가 본 명세서에 예시된 구현예에서 확인되는 경우, 이들은, 달리 명시

되지 않는 한, β-D 배치형태이다.

[0344] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 하나 이상의 비-브릿징 당 치환체 및 하나 이상의 브릿징 당 치환체(예를 들면, 5'-치환된 및 4'-2' 브릿징된 당)을 포함한다.

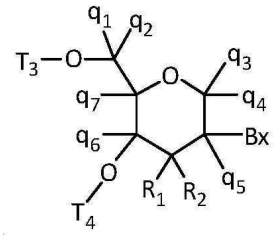
[0345] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 당 대리물이다. 특정 상기 구현예에서, 당 모이어티의 산소 원자는, 예를 들면, 황, 탄소 또는 질소 원자로 대체된다. 특정 상기 구현예에서, 그와 같은 변형된 당 모이어티는 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 브릿징 및/또는 비-브릿징 치환체를 포함한다. 예를 들어, 특정 당 대리물은 2'-위치 (참고, 예를 들면, Bhat 등, U.S. 7,875,733 및 Bhat 등, U.S. 7,939,677) 및/또는 5' 위치에서 치환 및 4'-황 원자를 포함한다.

[0346] 특정 구현예에서, 당 대리물은 5개 원자 이외를 가지고 있는 고리를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 당 대리물은 6-원 테트라하이드로피란 ("THP")를 포함한다. 그와 같은 테트라하이드로피란은 추가로 변형 또는 치환될 수 있다. 그와 같은 변형된 테트라하이드로피란을 포함하는 뉴클레오사이드는 비제한적으로 하기를 포함한다: 헥시톨 핵산 ("HNA"), 아니톨 핵산 ("ANA"), 만니톨 핵산 ("MNA") (참고, 예를 들면, Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), 플루오로 HNA:

[0347] 

[0348] F-HNA

[0349] ("F-HNA", 참고 예를 들어 Swayze 등, U.S. 8,088,904; Swayze 등, U.S. 8,440,803; 및 Swayze 등, U.S. 9,005,906; F-HNA는 또한 F-THP 또는 3'-플루오로 테트라하이드로피란으로서 지칭될 수 있다), 및 하기 식을 가지고 있는 추가의 변형된 THP 화합물을 포함하는 뉴클레오사이드:

[0350] 

[0351] 여기서, 독립적으로, 상기 변형된 THP 뉴클레오사이드의 각각에 대하여:

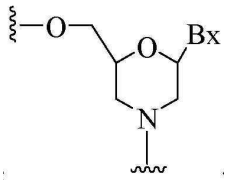
[0352] Bx는 핵염기 모이어티이고;

[0353] T_3 및 T_4 각각은, 독립적으로, 올리고뉴클레오타이드의 나머지에 변형된 THP 뉴클레오사이드를 결합시키는 인터뉴클레오사이드 결합기이거나 T_3 및 T_4 중 하나는 올리고뉴클레오타이드의 나머지에 변형된 THP 뉴클레오사이드를 결합시키는 인터뉴클레오사이드 결합기이고 T_3 및 T_4 중 다른 하나는 H, 하이드록실 보호기, 연결된 컨쥬게이트 그룹, 또는 5' 또는 3'-말단기이고; q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 각각은, 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고; 각각의 R_1 및 R_2는 하기중으로부터 독립적으로 선택된다: 수소, 할로겐, 치환된 또는 미치환된 알콕시, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, 및 CN, 여기서 X는 O, S 또는 NJ_1이고, 각 J_1, J_2, 및 J_3은, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬임.

[0354] 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 각각이 H인 변형된 THP 뉴클레오사이드는 제공된다. 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 중 적어도 하나는 H 이외이다. 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 중 적어도 하나는 메틸이다. 특정 구현예에서, R_1 및 R_2 중 하나가 F인 변형된 THP 뉴클레오사이드는 제공된다. 특정 구현예에서, R_1은 F이고 R_2는 H이고, 특정 구현예에서, R_1은 메톡시이고 R_2는 H이고, 특정 구현예에서,

R_1은 메톡시에톡시이고 R_2는 H이다.

[0355] 특정 구현예에서, 당 대리물은 5개 초과 원자 및 1개 초과 헤테로원자를 가지고 있는 고리를 포함한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드에서 모폴리노 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드 및 이의 용도는 보고되어 왔다 (참고, 예를 들면, Braasch 등, Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 및 Summerton 등, U.S. 5,698,685; Summerton 등, U.S. 5,166,315; Summerton 등, U.S. 5,185,444; 및 Summerton 등, U.S. 5,034,506). 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "모폴리노"는 하기 구조를 가지고 있는 당 대리물을 의미한다:

[0356] 

[0357] 특정 구현예에서, 모폴리노는, 예를 들어 상기 모폴리노 구조로부터 다양한 치환기 첨가 또는 변경에 의해 변형될 수 있다. 그와 같은 당 대리물은 본 명세서에서 "변형된 모폴리노"로서 지칭된다.

[0358] 특정 구현예에서, 당 대리물은 비환형 모이에이티를 포함한다. 그와 같은 비환형 당 대리물을 포함하는 뉴클레오사이드 및 올리고뉴클레오타이드의 예는 하기를 비제한적으로 포함한다: 펩타이드 핵산 ("PNA"), 비환형 부틸 핵산 (참고, 예를 들면, Kumar 등, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), 및 Manoharan 등, US2013/130378에서 기재된 뉴클레오사이드 및 올리고뉴클레오타이드.

[0359] 많은 다른 이환형 및 삼환형 당 및 당 대리물 고리계는 변형된 뉴클레오사이드에서 사용될 수 있는 당해 기술에 공지되어 있다.

[0360] *2. 변형된 핵염기*

[0361] 핵염기 (또는 염기) 변형 또는 치환은 자연 발생 또는 합성 미변형된 핵염기와 구조적으로 구별가능하고, 여전히 기능적으로 교환가능하다. 천연 및 변형된 핵염기 둘 모두는 수소 결합에 참여할 수 있다. 그와 같은 핵염기 변형은 뉴클레아제 안정성, 결합 친화도 또는 일부 다른 유익한 생물학적 특성을 안티센스 화합물에 부여할 수 있다.

[0362] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 미변형된 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 변형된 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 무염기성 뉴클레오사이드로서 지칭된, 핵염기를 포함하지 않는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0363] 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 하기로부터 선택된다: 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미-딘, 알킬 또는 알키닐 치환된 피리미딘, 알킬 치환된 퓨린, 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 하기로부터 선택된다: 2-아미노프로필아데닌, 5-하이드록시메틸 시토신, 5-메틸시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-N-메틸구아닌, 6-N-메틸아데닌, 2-프로필아데닌 , 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-프로피닐 (C≡C-CH3) 우라실, 5-프로피닐시토신, 6-아조우라실, 6-아조시토신, 6-아조티민, 5-리보실우라실 (슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실, 8-아자 및 다른 8-치환된 퓨린, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸, 5-할로우라실, 및 5-할로시토신, 7-메틸구아닌, 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노아데닌, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, 3-데아자구아닌, 3-데아자아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 2-N-이소부티릴구아닌, 4-N-벤조일시토신, 4-N-벤조일우라실, 5-메틸 4-N-벤조일시토신, 5-메틸 4-N-벤조일우라실, 보편적인 염기, 소수성 염기, 부정확한 염기, 크기-팽창된 염기, 및 플루오르화된 염기. 추가 변형된 핵염기는 삼환형 피리미딘, 예컨대 1,3-디아자펜옥사진-2-온, 1,3-디아자페노티아진-2-온 및 9-(2-아미노에톡시)-1,3-디아자펜옥사진-2-온 (G-클램프)를 포함한다. 변형된 핵염기는 또한 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로사이클, 예를 들어 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈으로 대체되는 것들을 포함할 수 있다. 추가 핵염기는 Merigan 등, U.S. 3,687,808에서 개시된 것, *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch 등, *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288에서 개시된 것; 및 Chapters 6 and 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 및 442-443

에서 개시된 것을 포함한다.

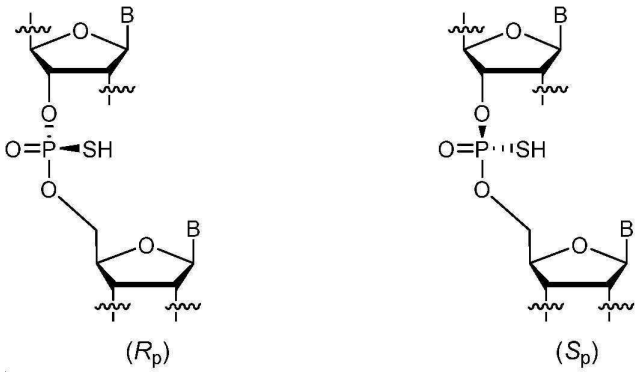
[0364] 특정 상기 언급된 변형된 핵염기 뿐만 아니라 다른 변형된 핵염기의 제조를 교시하는 공보는 제한 없이, 하기를 포함한다: Manohara 등, US2003/0158403; Manoharan 등, US2003/0175906; Dinh 등, U.S. 4,845,205; Spielvogel 등, U.S. 5,130,302; Rogers 등, U.S. 5,134,066; Bischofberger 등, U.S. 5,175,273; Urdea 등, U.S. 5,367,066; Benner 등, U.S. 5,432,272; Matteucci 등, U.S. 5,434,257; Gmeiner 등, U.S. 5,457,187; Cook 등, U.S. 5,459,255; Froehler 등, U.S. 5,484,908; Matteucci 등, U.S. 5,502,177; Hawkins 등, U.S. 5,525,711; Haralambidis 등, U.S. 5,552,540; Cook 등, U.S. 5,587,469; Froehler 등, U.S. 5,594,121; Switzer 등, U.S. 5,596,091; Cook 등, U.S. 5,614,617; Froehler 등, U.S. 5,645,985; Cook 등, U.S. 5,681,941; Cook 등, U.S. 5,811,534; Cook 등, U.S. 5,750,692; Cook 등, U.S. 5,948,903; Cook 등, U.S. 5,587,470; Cook 등, U.S. 5,457,191; Matteucci 등, U.S. 5,763,588; Froehler 등, U.S. 5,830,653; Cook 등, U.S. 5,808,027; Cook 등, U.S. 6,166,199; 및 Matteucci 등, U.S. 6,005,096.

[0365] 특정 구현예에서, IRF4 핵산에 표적화된 화합물은 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0366] *3. 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기*

[0367] RNA 및 DNA의 자연적으로 발생하는 인터뉴클레오사이드 연결기는 3' 내지 5' 포스포디에스테르 연결기이다 특정 구현예에서, 하나 이상의 변형된, 즉 비-자연 발생, 인터뉴클레오사이드 연결기를 가지고 있는 본 명세서에 기재된 화합물은 종종 바람직한 특성 예컨대, 예를 들어, 향상된 세포 흡수, 표적 핵산에 대한 향상된 친화도, 및 뉴클레아제의 존재 하에서 증가된 안정성 때문에 자연 발생 인터뉴클레오사이드 연결기를 가지고 있는 화합물보다 선택된다.

[0368] 키랄 중심을 가지고 있는 대표적인 인터뉴클레오사이드 연결기는 비제한적으로 알킬포스포네이트 및 포스포로티오에이트를 포함한다. 키랄 중심을 가지고 있는 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 스테레오랜덤 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 모집단으로서, 또는 특정 입체화학적 배치형태로 포스포로티오에이트 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 모집단으로서 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 모집단은 모든 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 스테레오랜덤인 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 그와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드는 각 포스포로티오에이트 연결기의 입체화학적 배치형태의 랜덤 선택을 초래하는 합성 방법을 사용하여 생성된다. 그럼에도 불구하고, 당해 분야의 숙련가에 의해 잘 이해되는 바와 같이, 각 개별 올리고뉴클레오타이드 분자의 각 개별 포스포로티오에이트는 정의된 입체배치를 갖는다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 모집단은 특정, 독립적으로 선택된 입체화학적 배치형태에서 하나 이상의 특정 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 배치형태는 모집단에서 분자의 적어도 65%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 배치형태는 모집단에서 분자의 적어도 70%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 배치형태는 모집단에서 분자의 적어도 80%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 배치형태는 모집단에서 분자의 적어도 90%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 배치형태는 모집단에서 분자의 적어도 99%에서 존재한다. 변형된 올리고뉴클레오타이드의 그와 같이 키랄 풍부한 모집단은 당업계에서 알려진 합성 방법, 예를 들면, Oka 등, *JACS* 125, 8307 (2003), Wan 등. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014), 및 WO 2017/015555에서 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 모집단은 (Sp) 배치형태에서 적어도 하나의 지시된 포스포로티오에이트를 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 모집단은 (Rp) 배치형태에서 적어도 하나의 포스포로티오에이트를 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다. 특정 구현예에서, (Rp) 및/또는 (Sp) 포스포로티오에이트를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드는, "B"가 핵염기를 나타내는, 하나 이상의 하기 식, 각각을 포함한다:



(R_p) (S_p)

[0369]

[0370] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 기재된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 키랄 인터뉴클레오사이드 연결기는 스테레오랜덤일 수 있거나 특정 입체화학적 배치형태일 수 있다.

[0371] 특정 구현예에서, IRF4 핵산에 표적화된 화합물은 하나 이상의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이다.

[0372] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드는 인 원자를 보유하는 인터뉴클레오사이드 연결기 뿐만 아니라 인 원자를 가지고 있지 않은 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 대표적인 인 함유 인터뉴클레오사이드 연결기는, 비제한적으로, 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트를 포함한다. 인-함유 및 비-인-함유 연결기의 제조 방법은 잘 알려진다.

[0373] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오사이드는 임의의 인터뉴클레오사이드 연결기를 사용하여 함께 연결될 수 있다. 인터뉴클레오사이드 결합기의 2개의 주요 부류는 인 원자의 존재 또는 부재에 의해 정의된다. 대표적인 인-함유 인터뉴클레오사이드 연결기는 비제한적으로 포스페이트를 포함하고, 이는 (미변형된 또는 자연 발생 연결기로도 지칭된) 포스포디에스테르 결합 ("P=O"), 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트 ("P=S"), 그리고 포스포로디티오에이트 ("HS-P=S")를 함유한다. 대표적인 비-인 함유 인터뉴클레오사이드 결합기는 비제한적으로 메틸렌메틸이미노 (-CH2-N(CH3)-O-CH2-), 티오디에스테르, 티오노카바메이트 (-O-C(=O)(NH)-S-); 실록산 (-O-SiH2-O-); 및 N,N'-디메틸하이드라진 (-CH2-N(CH3)-N(CH3)-)을 포함한다. 자연 발생 포스페이트 연결기에 비교된, 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기는 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레아제 내성을 변경, 전형적으로 증가시키는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 키랄 원자를 가지고 있는 인터뉴클레오사이드 연결기는 라세미 혼합물로서, 또는 별도의 거울상이성질체로서 제조될 수 있다. 대표적인 키랄 인터뉴클레오사이드 연결기는 비제한적으로 알킬포스포네이트 및 포스포로티오에이트를 포함한다. 인-함유 및 비-인-함유 인터뉴클레오사이드 연결기의 제조 방법은 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진다.

[0374] 중성 인터뉴클레오사이드 연결기는, 제한 없이, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, MMI (3'-CH2-N(CH3)-O-5'), 아미드-3 (3'-CH2-C(=O)-N(H)-5'), 아미드-4 (3'-CH2-N(H)-C(=O)-5'), 포름아세탈 (3'-O-CH2-O-5'), 메톡시프로필, 및 티오포름아세탈 (3'-S-CH2-O-5')를 포함한다. 추가 중성 인터뉴클레오사이드 연결기는 실록산 (디알킬실록산), 카복실레이트 에스테르, 카복사미드, 설파이드, 설포네이트 에스테르 및 아미드를 포함하는 비이온성 연결기를 포함한다 (참고 예를 들어: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D.Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65). 추가 중성 인터뉴클레오사이드 연결기는 혼합된 N, O, S 및 CH2 성분 측을 포함하는 비이온성 연결기를 포함한다.

[0375] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 정의된 패턴으로 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 배열된 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기 또는 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 인터뉴클레오사이드 연결기는 갭핑된 모티프로 배열된다. 상기 구현예에서, 2개 윙 영역의 각각에서 인터뉴클레오사이드 연결기는 갭 영역에서 인터뉴클레오사이드 연결기와 상이하다. 특정 구현예에서 윙에서의 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포디에스테르이고 갭에서의 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트이다. 뉴클레오사이드 모티프는 독립적으로 선택되어서, 갭핑된 인터뉴클레오사이드 연결기 모티프를 가지고 있는 그와 같은 올리고뉴클레오타이드는 갭핑된 뉴클레오사이드 모티프를 가질 수 있거나 아닐 수 있고 갭핑된 뉴클레

오사이드 모티프를 갖지 않는다면, 윙 및 갭 길이는 동일할 수 있거나 아닐 수 있다.

[0376] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 교대 인터뉴클레오사이드 연결기 모티프를 가지고 있는 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 균일하게 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기의 영역을 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기에 의해 균일하게 연결되는 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트에 의해 균일하게 연결된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택되고 적어도 하나의 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트이다.

[0377] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 6개의 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 8개의 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 10개의 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 6개의 연속적 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 8개의 연속적 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 10개의 연속적 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 12개 연속적 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 적어도 블록을 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 적어도 하나의 그와 같은 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에서 위치한다. 특정 상기 구현예에서, 적어도 하나의 그와 같은 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단의 3개의 뉴클레오사이드 내에서 위치한다.

[0378] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 메틸포스포네이트 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머 뉴클레오사이드 모티프를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드는 1개 또는 2개 메틸포스포네이트 연결기를 제외하고 모든 포스포로티오에이트 연결기를 포함하는 연결기 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 1개의 메틸포스포네이트 연결기는 갭머 뉴클레오사이드 모티프를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드의 중심 갭에 있다.

[0379] 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하기 위해 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기 및 포스포디에스테르 인터뉴클레오사이드 연결기의 수를 배열하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하기 위해 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 수 및 위치 그리고 포스포디에스테르 인터뉴클레오사이드 연결기의 수 및 위치를 배열하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 수는 감소될 수 있고 포스포디에스테르 인터뉴클레오사이드 연결기의 수는 증가될 수 있다. 특정 구현예에서, 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 수는 감소될 수 있고 포스포디에스테르 인터뉴클레오사이드 연결기의 수는 뉴클레아제 내성을 여전히 유지하면서 증가될 수 있다. 특정 구현예에서 뉴클레아제 내성을 유지하면서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기의 수를 감소시키는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서 뉴클레아제 내성을 유지하면서 포스포디에스테르 인터뉴클레오사이드 연결기의 수를 증가시키는 것이 바람직하다.

[0380] *특정 모티프*

[0381] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 올리고뉴클레오타이드는 모티프, 예를 들어 미변형된 및/또는 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 인터뉴클레오사이드 연결기의 패턴을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 변형된 당을 포함하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 변형된 핵염기를 포함하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 그와 같은 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 변형된, 미변형된, 및 상이하게 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 인터뉴클레오사이드 연결기는 패턴 또는 모티프를 정의한다. 특정 구현예에서, 당 모이어티, 핵염기, 및 인터뉴클레오사이드 연결기의 패턴은 각각 서로 독립적이다. 따라서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 그것의 당 모티프, 핵염기 모티프 및/또는 인터뉴클레오사이드 연결기 모티프에 의해 기재될 수 있다 (본 명세서에 사용된 바와 같이, 핵염기 모티프는 핵염기의 서열에 독립적인 핵염기에 변형을 기재한다).

[0382] *a. 특정 당 모티프*

[0383] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 정의된 패턴 또는 당 모티프에서 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 배열된 변형된 당 및/또는 미변형된 당 모이어티의 하나 이상의 유형을 포함한다. 특정 사례에서, 그와 같은 당 모티프는 비제한적으로 본 명세서에 논의된 임의의 당 변형을 포함한다.

[0384] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 2개의 외부 영역 또는 "윙" 및 중심 또는 내부 영역 또는 "갭"을 포함하는, 갭머 모티프를 가지고 있는 영역을 포함하거나 상기로 이루어진다. 갭머 모티프의 3개의 영역 (5'-윙, 갭, 및 3'-윙)은 윙의 각각의 뉴클레오사이드의 당 모이어티의 적어도 일부가 갭의 뉴클레오사이드의 당 모이어티의 적어도 일부와 상이한 뉴클레오사이드의 연속적 서열을 형성한다. 구체적으로, 갭에 가장 인접한 각 윙의 뉴클레오사이드 (5'-윙의 3'-최말단 뉴클레오사이드 및 3'-윙의 5'-최말단 뉴클레오사이드)의 적어도 당 모이어티는 이웃하는 갭 뉴클레오사이드의 당 모이어티와 상이하고, 따라서 윙과 갭 사이 경계 (즉, 윙/갭 접합)을 정의한다. 특정 구현예에서, 갭 내에서 당 모이어티는 서로 동일하다. 특정 구현예에서, 갭은 갭의 하나 이상의 다른 뉴클레오사이드의 당 모이어티와 상이한 당 모이어티를 가지고 있는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 2개 윙의 당 모티프는 서로 (대칭 갭머) 동일하다. 특정 구현예에서, 5'-윙의 당 모티프는 3'-윙 (비대칭 갭머)의 당 모티프와 상이하다.

[0385] 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 1-5개의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 2-5개의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 3-5개의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 뉴클레오사이드 모두는 변형된 뉴클레오사이드이다.

[0386] 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 7-12개의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 7-10개의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 8-10개의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 10개의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭의 각 뉴클레오사이드는 미변형된 2'-데옥시 뉴클레오사이드이다.

[0387] 특정 구현예에서, 갭머는 데옥시 갭머이다. 상기 구현예에서, 각 윙/갭 접합의 갭 측에서 뉴클레오사이드는 미변형된 2'-데옥시 뉴클레오사이드이고 각 윙/갭 접합의 윙 측에서 뉴클레오사이드는 변형된 뉴클레오사이드이다. 특정 상기 구현예에서, 갭의 각 뉴클레오사이드는 미변형된 2'-데옥시 뉴클레오사이드이다. 특정 상기 구현예에서, 각 윙의 각 뉴클레오사이드는 변형된 뉴클레오사이드이다.

[0388] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 각 뉴클레오사이드가 변형된 당 모이어티를 포함하는 완전하게 변형된 당 모티프를 갖는다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 영역의 각 뉴클레오사이드가 변형된 당 모이어티를 포함하는 완전하게 변형된 당 모티프를 가지고 있는 영역을 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 완전하게 변형된 당 모티프를 가지고 있는 영역을 포함하거나 상기로 이루어지고, 여기서 완전하게 변형된 영역 내에서 각 뉴클레오사이드는, 본 명세서에서 균일하게 변형된 당 모티프로서 지칭된, 동일한 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 완전하게 변형된 올리고뉴클레오타이드는 균일하게 변형된 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 균일하게 변형된의 각 뉴클레오사이드는 동일한 2'-변형을 포함한다.

[0389] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 Swayze 등, US2010/0197762; Freier 등, US2014/0107330; Freier 등, US2015/0184153; 및 Seth 등, US2015/0267195 (이들 각각은 참고로 전체적으로 본 명세서에 편입된다)에서 기재된 당 모티프를 포함할 수 있다.

[0390] 본 명세서에 제공된 특정 구현예는, 그와 같은 표적 핵산과 연관된 질환의 치료, 예방, 개선, 또는 진행 저속화에 유용할 수 있는, 표적 핵산 발현 억제에 유용한 변형된 올리고머성 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고머성 화합물은 특정 당 모티프를 가지고 있는 갭머인 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 갭머 당 모티프는 임의의 핵염기 서열 및 임의의 인터뉴클레오사이드 연결기 모티프와 조합되어 강력한 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형성할 수 있다.

[0391] 특정 구현예에서, 방법은 세포를 접촉시키는 단계 또는 대상체에게 하기 모티프: ekk-d9-kkee (여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고,'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암 세포이다. 특정 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물을 대상체에게 투여하는 단계는 대상체의 암을 치료한다.

[0392] 특정 구현예에서, 방법은 세포를 접촉시키는 단계 또는 대상체에게 하기 모티프: k-d9-kekeke (여기서 'd'는

2'-데옥시리보오스 당을 나타내고, 'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암세포이다. 특정 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물을 대상체에게 투여하는 단계는 대상체의 암을 치료한다.

[0393] 특정 구현예에서, 방법은 세포를 접촉시키는 단계 또는 대상체에게 하기 모티프: kkk-d8-kekek (여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고, 'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암세포이다. 특정 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물을 대상체에게 투여하는 단계는 대상체의 암을 치료한다.

[0394] 특정 구현예에서, 방법은 세포를 접촉시키는 단계 또는 대상체에게 하기 모티프: kkk-d9-keke (여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고, 'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암세포이다. 특정 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물을 대상체에게 투여하는 단계는 대상체의 암을 치료한다.

[0395] 특정 구현예에서, 방법은 세포를 접촉시키는 단계 또는 대상체에게 하기 모티프: kk-d9-kdkdk (여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고, 'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암세포이다. 특정 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물을 대상체에게 투여하는 단계는 대상체의 암을 치료한다.

[0396] 특정 구현예에서, 화합물은 하기 모티프: kk-d9-eeekk (여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고, 'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 세포를 접촉시키는 단계 또는 대상체에게 하기 모티프: kk-d9-eeekk (여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고, 'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암세포이다. 특정 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물을 대상체에게 투여하는 단계는 대상체의 암을 치료한다.

[0397] 특정 구현예에서, 방법은 세포를 접촉시키는 단계 또는 대상체에게 하기 모티프: kk-d9-ekeke (여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고, 'k'는 cEt 뉴클레오사이드를 나타내고, 'e'는 2'-MOE 뉴클레오사이드를 나타낸다)를 가지고 있는 16개의 연결된 뉴클레오사이드 길이의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 암세포이다. 특정 구현예에서, 대상체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물을 대상체에게 투여하는 단계는 대상체의 암을 치료한다.

[0398] *b. 특정 핵염기 모티프*

[0399] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 정의된 패턴 또는 모티프에서 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 배열된 변형된 및/또는 미변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각 핵염기는 변형된다. 특정 구현예에서, 핵염기의 어느 것도 변형되지 않는다. 특정 구현예에서, 각 퓨린 또는 각 피리미딘은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 아데닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 구아닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 티민은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 우라실은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 시토신은 변형된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드에서 일부 또는 모든 시토신 핵염기는 5-메틸시토신이다.

[0400] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 변형된 핵염기의 블록을 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에 있다. 특정 구현예에서 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단의 3개 뉴클레오사이드 내에 있다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 있다. 특정 구현예에서 블록은 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단의 3개 뉴클레오사이드 내에 있다.

[0401] 특정 구현예에서, 갭머 모티프를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드는 변형된 핵염기를 포함하는 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 변형된 핵염기를 포함하는 1개의 뉴클레오사이드는 갭머 모티프를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드의 중심 갭에 있다. 특정 상기 구현예에서, 상기 뉴클레오사이드의 당 모이어티는

2'-데옥시리보실 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 하기로부터 선택된다: 2-티오피리미딘 및 5-프로핀피리미딘.

[0402] *c. 특정 인터뉴클레오사이드 연결기 모티프*

[0403] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 정의된 패턴 또는 모티프에서 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 배열된 변형된 및/또는 미변형된 인터뉴클레오사이드 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 본질적으로 각 인터뉴클레오사이드 결합기는 포스페이트 인터뉴클레오사이드 연결기 (P=O)이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 각 인터뉴클레오사이드 결합기는 포스포로티오에이트 (P=S)이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 독립적으로 포스포로티오에이트 및 포스페이트 인터뉴클레오사이드 연결기로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 당 모티프는 갭머이고 갭 내에서 인터뉴클레오사이드 연결기 모두는 변형된다. 특정 상기 구현예에서, 윙에서 일부 또는 모든 인터뉴클레오사이드 연결기는 미변형된 포스페이트 연결기이다. 특정 구현예에서, 말단 인터뉴클레오사이드 연결기는 변형된다.

[0404] *4. 특정 변형된 올리고뉴클레오타이드*

[0405] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 변형 (당, 핵염기, 인터뉴클레오사이드 연결기)는 변형된 올리고뉴클레오타이드 속에 편입된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 그것의 변형, 모티프, 및 전체적인 길이를 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 그와 같은 파라미터 각각은 서로 독립적이다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 갭머 당 모티프를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드의 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 변형 또는 미변형될 수 있고 당 변형의 갭머 변형 패턴을 따를 수 있거나 아닐 수 있다. 예를 들어, 당 갭머의 윙 영역 내에서 인터뉴클레오사이드 연결기는 서로 동일 또는 상이할 수 있고 당 모티프의 갭 영역의 인터뉴클레오사이드 연결기와 동일 또는 상이할 수 있다. 마찬가지로, 그와 같은 갭머 올리고뉴클레오타이드는 당 변형의 갭머 패턴에 독립적인 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함할 수 있다. 게다가, 특정 사례에서, 올리고뉴클레오타이드는 전체적인 길이 또는 범위에 의해 그리고 2개 이상의 영역 (예를 들면, 명시된 당 변형을 가지고 있는 뉴클레오사이드의 영역)의 길이 또는 길이 범위에 의해 기재되고, 그와 같은 상황에서 명시된 범위 외부에 해당하는 전체적인 길이를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드를 초래하는 각 범위에 대한 수를 선택하는 것이 가능할 수 있다. 그와 같은 상황에서, 두 요소는 충족되어야 한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 15-20개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지고 3개의 영역, A, B, 및 C로 이루어지는 당 모티프를 갖고, 여기서 영역 A는 명시된 당 모티프를 가지고 있는 2-6개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지고, 영역 B는 명시된 당 모티프를 가지고 있는 6-10개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지고, 영역 C는 명시된 당 모티프를 가지고 있는 2-6개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어진다. 그와 같은 구현예는 A 및 C 각각이 6개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지고 B가 10개의 연결된 뉴클레오사이드로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하지 않는 것은 (뉴클레오사이드의 그들 수가 A, B, 및 C에 대한 요건 내에서 허용되어도) 그와 같은 올리고뉴클레오타이드의 전체적인 길이가 22이고, 이것이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 전체적인 길이의 상한 (20)을 초과하기 때문이다. 본 명세서에, 올리고뉴클레오타이드의 설명이 하나 이상의 파라미터에 대해 침묵이면, 그와 같은 파라미터는 제한되지 않는다. 따라서, 추가 설명 없이 갭머 당 모티프를 갖는 것으로만 기재된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 임의의 길이, 인터뉴클레오사이드 연결기 모티프, 및 핵염기 모티프를 가질 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 변형은 핵염기 서열에 독립적이다.

[0406] **특정 컨쥬게이션된 화합물**

[0407] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드 (변형된 또는 미변형된) 및 선택적으로 하나 이상의 컨쥬게이트 그룹 및/또는 말단기를 포함하거나 상기로 이루어진다. 컨쥬게이트 그룹은 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오타이드에 결합시키는 컨쥬게이트 링커 및 하나 이상의 컨쥬게이트 모이어티로 이루어진다. 컨쥬게이트 그룹은 올리고뉴클레오타이드의 어느 한쪽 또는 양쪽 말단에 및/또는 임의의 내부 위치에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹은 변형된 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오사이드의 2'-위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 어느 한쪽 또는 양쪽 말단에 부착되는 컨쥬게이트 그룹은 말단기이다. 특정 상기 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹 또는 말단기는 올리고뉴클레오타이드의 3' 및/또는 5'-말단에 부착된다. 특정 상기 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹 (또는 말단기)는 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹은 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단 근처에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹 (또는 말단기)는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게

이트 그룹은 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단 근처에 부착된다.

[0408] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형된다. 특정 구현예에서, 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산에 상보성인 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 메신저 RNA (mRNA)에 상보성이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 전사체에 상보성이다.

[0409] 말단기의 예는 비제한적으로 컨쥬게이트 그룹, 캡핑 그룹, 포스페이트 모이어티, 보호기, 변형된 또는 미변형된 뉴클레오사이드, 및 독립적으로 변형 또는 미변형되는 2개 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0410] **A. 특정 컨쥬게이트 그룹**

[0411] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 컨쥬게이트 그룹에 공유결합된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹은, 비제한적으로 약력학, 약동학, 안정성, 결합, 흡수, 조직 분포, 세포 분포, 세포 흡수, 충전 및 청소능을 포함하는, 부착된 올리고뉴클레오타이드의 하나 이상의 특성을 변형시킨다 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹은 올리고뉴클레오타이드의 검출을 가능하게 하는 부착된 올리고뉴클레오타이드, 예를 들면, 형광단 또는 리포터 그룹에 신규한 특성을 부여한다.

[0412] 특정 컨쥬게이트 그룹 및 컨쥬게이트 모이어티티, 예를 들어 하기는 이전에 기재되어 왔다: 콜레스테롤 모이어티 (Letsinger 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), 콜산 (Manoharan 등, *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, 1994, *4*, 1053-1060), 티오에테르, 예를 들면, 헥실-S-트리틸티올 (Manoharan 등, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan 등, *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), 티오콜레스테롤 (Oberhauser 등, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), 지방족 사슬, 예를 들면, 도-데칸-디올 또는 운데실 잔기 (Saison-Behmoaras 등, *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov 등, *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk 등, *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), 인지질, 예를 들면, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트 (Manoharan 등, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea 등, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬 (Manoharan 등, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), 또는 아다만탄 아세트산, 팔미틸 모이어티 (Mishra 등, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카보닐-옥시콜레스테롤 모이어티 (Crooke 등, *J. Pharmacol.Exp. Ther.*, 1996, *i*, 923-937), 토코페롤 기 (Nishina 등, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 및 Nishina 등, *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), 또는 GalNAc 클러스터 (예를 들면, WO2014/179620).

[0413] *1. 컨쥬게이트 모이어티*

[0414] 컨쥬게이트 모이어티는, 제한 없이, 삽입제, 리포터 분자, 폴리아민, 폴리아미드, 펩타이드, 탄수화물 (예를 들면, GalNAc), 비타민 모이어티, 폴리에틸렌 글리콜, 티오에테르, 폴리에테르, 콜레스테롤, 티오콜레스테롤, 콜산 모이어티, 폴레이트, 지질, 인지질, 바이오틴, 펜아진, 펜안트리딘, 안트라퀴논, 아다만탄, 아크리딘, 플루오레세인, 로다민, 쿠마린, 형광단, 및 염료를 포함한다.

[0415] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 모이어티는 활성 원료 의약품, 예를 들어, 아스피린, 와파린, 페닐부타존, 이부프로펜, 수프로펜, 펜-부펜, 케토프로펜, (S)-(+)-프라노프로펜, 카프로펜, 단실사르코신, 2,3,5-트리아이오도벤조산, 핑골리모드, 플루페남산, 폴린산, 벤조티아디아자이드, 클로로티아자이드, 디아제핀, 인도-메티신, 바르비투레이트, 세팔로스포린, 설파 약물, 항당뇨병제, 항균제 또는 항생제를 포함한다.

[0416] *2. 컨쥬게이트 링커*

[0417] 컨쥬게이트 모이어티는 컨쥬게이트 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 특정 화합물에서, 컨쥬게이트 그룹은 단일 화학적 결합이다 (즉 컨쥬게이트 모이어티는 단일 결합을 거쳐 컨쥬게이트 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착된다). 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 사슬 구조, 예컨대 하이드로카르빌 사슬, 또는 반복 유닛 예컨대 에틸렌 글리콜, 뉴클레오사이드, 또는 아미노산 유닛의 올리고머를 포함한다.

[0418] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드, 디설파이드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르, 및 하이드록실아미노로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함한다. 특정 상기 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드 및 에테르 기로부터 선택된 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬 및 아미드 기로부터 선택된 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬 및 에테르 기로부터 선택된 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 인 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 포스페이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트

링커는 적어도 하나의 중성 결합기를 포함한다.

[0419] 특정 구현예에서, 상기 기재된 컨쥬게이트 링커를 포함하는, 컨쥬게이트 링커는 모 화합물, 예컨대 본 명세서에 제공된 올리고뉴클레오타이드에 컨쥬게이트 그룹 부착에 유용해지기 위해 2관능성 결합 모이어티, 예를 들면, 당해 분야에서 알려진 것들이다. 일반적으로, 2관능성 결합 모이어티는 적어도 2개의 관능성 그룹을 포함한다. 관능성 그룹 중 하나는 화합물 상의 특정 부위에 결합하기 위해 선택되고 다른 것은 컨쥬게이트 그룹에 결합하기 위해 선택된다. 2관능성 결합 모이어티에서 사용된 관능성 그룹의 예는 비제한적으로 친핵성 기와 반응하기 위한 친전자체 그리고 친전자성 기와 반응하기 위한 친핵체를 포함한다. 특정 구현예에서, 2관능성 결합 모이어티는 아미노, 하이드록실, 카복실산, 티올, 알킬, 알케닐, 및 알키닐로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함한다.

[0420] 컨쥬게이트 링커의 예는 비제한적으로 파이롤리딘, 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산 (ADO), 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트 (SMCC) 및 6-아미노헥산산 (AHEX 또는 AHA)를 포함한다. 다른 컨쥬게이트 링커는 비제한적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_2-C_{10} 알케닐 또는 치환된 또는 미치환된 C_2-C_{10} 알키닐을 포함하고, 여기서 바람직한 치환기의 비제한 목록은 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 니트로, 티올, 티오알콕시, 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐을 포함한다.

[0421] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 1-10개의 링커-뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 그와 같은 링커-뉴클레오사이드는 변형된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서 그와 같은 링커-뉴클레오사이드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 링커-뉴클레오사이드는 미변형된다. 특정 구현예에서, 링커-뉴클레오사이드는 퓨린, 치환된 퓨린, 피리미딘 또는 치환된 피리미딘으로부터 선택된 선택적으로 보호된 복소환형 염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 우라실, 티민, 시토신, 4-N-벤조일시토신, 5-메틸시토신, 4-N-벤조일-5-메틸시토신, 아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 구아닌 및 2-N-이소부티릴구아닌으로부터 선택된 뉴클레오사이드이다. 링커-뉴클레오사이드가 표적 조직에 도달한 후 화합물로부터 절단되는 것이 전형적으로 바람직하다. 따라서, 링커-뉴클레오사이드는 절단가능한 결합을 통해 화합물의 서로에 그리고 나머지에 전형적으로 연결된다. 특정 구현예에서, 그와 같은 절단가능한 결합은 포스포디에스테르 결합이다.

[0422] 본 명세서에, 링커-뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드의 일부인 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 화합물이 참고 핵산에 명시된 퍼센트 상보성 및/또는 연결된 뉴클레오사이드의 명시된 수 또는 범위로 이루어지는 올리고뉴클레오타이드를 포함하고 화합물이 또한 링커-뉴클레오사이드를 포함하는 컨쥬게이트 링커를 포함하는 컨쥬게이트 그룹을 포함하는 구현예에서, 그들 링커-뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드의 길이를 대해 계수되지 않고 참고 핵산에 대하여 올리고뉴클레오타이드의 퍼센트 상보성 결정에 사용되지 않는다. 예를 들어, 화합물은 (1) 8-30개의 뉴클레오사이드로 이루어지는 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 (2) 변형된 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오사이드로 연속인 1-10개의 링커-뉴클레오사이드를 포함하는 컨쥬게이트 그룹을 포함할 수 있다. 그와 같은 화합물에서 연속 연결된 뉴클레오사이드의 총 수는 30개 초과이다. 대안적으로, 화합물은 8-30개의 뉴클레오사이드로 이루어지는 그리고 컨쥬게이트 그룹이 없는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 그와 같은 화합물에서 연속 연결된 뉴클레오사이드의 총 수는 30개 이하이다. 달리 나타내지 않는 한 컨쥬게이트 링커는 10개 이하 링커-뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 5개 이하 링커-뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 3개 이하 링커-뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 2개 이하 링커-뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 1개 이하 링커-뉴클레오사이드를 포함한다.

[0423] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 그룹이 올리고뉴클레오타이드로부터 절단되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 특정 상황에서 특정 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 화합물은 특정 세포 유형에 의해 더 양호하게 차지되지만, 일단 화합물이 차지되면, 컨쥬게이트 그룹이 컨쥬게이션되지 않은 또는 모 올리고뉴클레오타이드를 방출시키기 위해 절단되는 것이 바람직하다. 따라서, 특정 컨쥬게이트는, 전형적으로 컨쥬게이트 링커 내에서 하나 이상의 절단가능한 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 절단가능한 결합이다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 적어도 하나의 절단가능한 결합을 포함하는 원자의 그룹이다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 1, 2, 3, 4, 또는 4개 초과 절단가능한 결합을 가지고 있는 원자의 그룹을 포함한다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 세포 또는 세포하 구획, 예컨대 리소좀 내부에서 선택적으로 절단된다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 내인성 효소, 예컨대 뉴클레아제에 의해 선택적으로 절단된다.

[0424] 특정 구현예에서, 절단가능한 결합은 하기중으로부터 선택된다: 아미드, 에스테르, 에테르, 포스포디에스테르의 한쪽 또는 양쪽 에스테르, 포스페이트 에스테르, 카바메이트, 또는 디설파이드. 특정 구현예에서, 절단가능한 결합은 포스포디에스테르의 에스테르의 한쪽 또는 양쪽이다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 포스페이

트 또는 포스포디에스테르를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 올리고뉴클레오타이드와 컨쥬게이트 모이어티 또는 컨쥬게이트 그룹 사이 포스페이트 연결기이다.

[0425] 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 하나 이상의 링커-뉴클레오사이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 상기 구현예에서, 하나 이상의 링커-뉴클레오사이드는 절단가능한 결합을 통해 화합물의 서로에 및/또는 나머지에 연결된다. 특정 구현예에서, 그와 같은 절단가능한 결합은 미변형된 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 포스페이트 인터뉴클레오사이드 연결기에 의해 올리고뉴클레오타이드의 3' 또는 5'-말단 뉴클레오사이드 어느 한쪽에 부착되는 그리고 포스페이트 또는 포스포로티오에이트 연결기에 의해 컨쥬게이트 링커 또는 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 공유결합되는 2'-데옥시 뉴클레오사이드이다. 특정 상기 구현예에서, 절단가능한 모이어티는 2'-데옥시아데노신이다.

[0426] *조성물 및 약제학적 조성물의 제형화 방법*

[0427] 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적 조성물 또는 제형의 조제를 위하여 약제학적으로 허용가능한 활성 또는 불활성 서브스턴스와 혼합될 수 있다. 조성물 및 약제학적 조성물의 제형화 방법은, 비제한적으로, 투여의 경로, 질환의 정도, 또는 투여되어야 하는 용량을 포함하여, 다수의 기준에 의존적이다.

[0428] 특정 구현예는 하나 이상의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 특정 상기 구현예에서, 약제학적 조성물은 적당한 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 멸균 염수 용액 및 하나 이상의 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 그와 같은 약제학적 조성물은 멸균 염수 용액 및 하나 이상의 화합물로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 염수는 약품 등급 염수이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균수를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나의 화합물 및 멸균수로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균수는 약품 등급 물이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 포스페이트-완충 식염수 (PBS)를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균 PBS로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 PBS는 약품 등급 PBS이다. 조성물 및 약제학적 조성물의 제형화 방법은, 비제한적으로, 투여의 경로, 질환의 정도, 또는 투여되어야 하는 용량을 포함하여, 다수의 기준에 의존적이다.

[0429] IRF4 핵산에 표적화된 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적 조성물이 적당한 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 화합물을 배합시킴으로써 약제학적 조성물에서 이용될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 희석제는 물, 예컨대 주사에 적당한 멸균수이다. 따라서, 일 구현예에서, IRF4 핵산에 표적화된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 희석제를 포함하는 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 방법에서 이용된다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 희석제는 물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 본 명세서에 제공된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0430] 본 명세서에 제공된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 인간을 포함하는, 동물에 투여시, 생물학적 활성 대사물 또는 이의 잔기를 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 그와 같은 에스테르의 염, 또는 임의의 다른 올리고뉴클레오타이드를 포괄한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머성 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 상기로 이루어진다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용은 또한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 그와 같은 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 다른 생물동등물로 그려진다. 적당한 약제학적으로 허용가능한 염은, 비제한적으로, 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다.

[0431] 전구약물은, 활성 화합물을 형성하기 위해, 바디 내에서 내인성 뉴클레아제에 의해 절단되는 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 추가의 뉴클레오사이드의 편입을 포함할 수 있다.

[0432] 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함한다.

[0433] **실시예**

[0434] 하기 실시예는 IRF4에 표적화된 선도 화합물을 확인하기 위한 스크리닝 공정을 기재한다. 선별된 3,000개 이상의 올리고뉴클레오타이드 중에서, ION 690890, 935658, 935696, 935762, 935918, 935968, 882800, 1012795, 1014095, 및 1014834는 최고의 선도 화합물로서 부각되었다. 특히, ION 935918은 3,000개 이상의 올리고뉴클레오타이드 중에서 효력 및 내성의 관점에서 특성의 최상의 조합을 나타냈다.

[0435] *비-제한 개시내용 및 참고에 의한 편입*

[0436] 본 출원에 첨부하는 서열 목록이 요구되는 바와 같이 어느 한쪽 "RNA" 또는 "DNA"로서 각 서열을 확인하여도, 실제로는, 그들 서열은 화학적 변형의 임의의 조합으로 변형될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 "RNA" 또는 "DNA"로서 그와 같은 지정이 임의의 특정 사례에서 변형된 올리고뉴클레오타이드를 기재한다는 것을 쉽게 인정할 것이다. 예를 들어, 2'-OH 당 모이어티 및 티민 염기를 포함하는 뉴클레오사이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 변형된 당 (DNA의 천연 2'-H에 대한 2'-OH)를 가지고 있는 DNA로서 또는 변형된 염기 (RNA의 천연 우라실에 대한 티민 (메틸화된 우라실))을 가지고 있는 RNA로서 기재될 수 있다.

[0437] 따라서, 비제한적으로 서열 목록에서의 것들을 포함하는, 본 명세서에 제공된 핵산 서열은, 비제한적으로 변형된 핵염기를 가지고 있는 그와 같은 핵산을 포함하는, 천연 또는 변형된 RNA 및/또는 DNA의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포괄하기 위한 것이다. 추가 예로서 및 제한 없이, 핵염기 서열 "ATCGATCG"를 가지고 있는 올리고뉴클레오타이드는, 비제한적으로, RNA 염기를 포함하는 그와 같은 화합물, 예컨대 서열 "AUCGAUCG"를 가지고 있는 것 및 일부 DNA 염기 및 일부 RNA 염기 예컨대 "AUCGATCG"를 가지고 있는 것 및 다른 변형된 핵염기, 예컨대 "AT^{m}CGAUCG" (여기서 ^{m}C는 5-위치에서 메틸 기를 포함하는 시토신 염기를 나타낸다)를 가지고 있는 화합물을 포함하여, 변형되든 또는 미변형되든, 그와 같은 핵염기 서열을 가지고 있는 임의의 올리고뉴클레오타이드를 포괄한다.

[0438] 본 명세서에 기재된 특정 화합물, 조성물 및 방법이 특정 구현예에 따른 특이성으로 기재되어 오면서, 하기 실시예는 본 명세서에 기재된 화합물을 설명할 뿐이고 동일한 것을 한정하기 위한 것은 아니다. 본원에서 인용된 참고문헌의 각각은 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입된다.

[0439] **실시예 1: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 5-10-5 MOE 갭머의 효과**

[0440] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA 상에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0441] 60,000 세포/웰의 밀도로 배양된 SK-MEL-28 세포는 미처리된 대조군에 대하여 20,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3114 (정방향 서열 AAGCCTTGGCGTTCTCAGACT, 본 명세서에 서열번호: 3386으로서 지정됨; 역방향 서열 TCAGCTCCTTCACGAGGATTTC, 본 명세서에 서열번호: 3387로서 지정됨; 프로브 서열 CCGGCTGCACATCTGCCTGTACTACC, 본 명세서에 서열번호: 3388로서 지정됨)은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0442] 표 1에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 5-10-5 MOE 갭머이다. 갭머는 20개의 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 10개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 5개의 2'-MOE 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고: eeeeeddddddddddeeeee; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'e'는 2'-MOE 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸 시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0443] 아래 표 1에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 1

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 5-10-5 MOE 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
434887	164	183	5191	5210	GCAGCTCACCGCGCTCATGC	57	3
434888	175	194	5202	5221	TTCCCGTTGCCGCAGCTCAC	34	4
434889	190	209	5217	5236	AGCCACTGGCGGAGCTTCCC	43	5
434890	294	313	5321	5340	TGTAGTCCTGCTTGCCCGCG	51	6
434891	304	323	5331	5350	TCCTCGCGGTTGTAGTCCTG	53	7
434892	330	349	N/A	N/A	CCCAAGCCTTGAAGAGCGCG	44	8
434893	367	386	6846	6865	TTGTCGATGCCTTCTCGGAA	47	9
434894	375	394	6854	6873	GGTCCGGCTTGTCGATGCCT	40	10
434895	430	449	6909	6928	TCAAAGTCATTGCTCTTGTT	55	11
434896	436	455	6915	6934	AGTTCCTCAAAGTCATTGCT	42	12
434897	442	461	6921	6940	TCAACCAGTTCCTCAAAGTC	75	13
434898	447	466	6926	6945	TCCGCTCAACCAGTTCCTCA	32	14
434899	474	493	6953	6972	TGTACGGGTCTGAGATGTCC	44	15
434900	532	551	7850	7869	TCCAGGGTGAGCTGCTTGGC	43	16
434901	555	574	7873	7892	GGCTCATGGACATCTGCGGG	45	17
434902	675	694	9165	9184	TTTCCGGGTGTGGCTGATCC	36	18
434903	690	709	9180	9199	GACATTGGTACGGGATTTCC	38	19
434904	732	751	9222	9241	CTGGGCCTTGCCAGTGGTGG	59	20
434905	739	758	9229	9248	TCACAAGCTGGGCCTTGCCA	30	21
434906	744	763	9234	9253	CATTTTCACAAGCTGGGCCT	37	22
434907	751	770	N/A	N/A	TGGCAACCATTTTCACAAGC	37	23
434908	758	777	N/A	N/A	TGTCACCTGGCAACCATTTT	49	24
434909	778	797	10843	10862	GCACAAGCATAAAAGGTTCC	26	25
434916	940	959	13493	13512	TGGGAGATCCGGCAGCCCTC	66	26
434917	1004	1023	13557	13576	GCCATTGTCCTCTGGGTAGG	38	27
434918	1042	1061	13595	13614	TCCAGGTGGCTCAGCAGCTT	25	28
434919	1063	1082	13616	13635	ATCCAGAGGACCACGCCCCT	78	29
434920	1068	1087	13621	13640	GGGCCATCCAGAGGACCACG	36	30
434921	1119	1138	13672	13691	CGTCCCAGTAGATCCTGCTC	46	31
434922	1187	1206	13740	13759	GTCAAAGAGCTTGCAGGTCT	32	32
434923	1192	1211	13745	13764	TGTGTGTCAAAGAGCTTGCA	17	33
434924	1344	1363	19461	19480	GTTGTCTGGCTAGCAGAGGT	33	34
434925	1364	1383	19481	19500	TTGTTGAGCAAAATAATATA	97	35
434926	1391	1410	19508	19527	GTAGCCCCTCAGGAAATGTC	15	36

[0444]

434927	1420	1439	19537	19556	TCTGGATTGCTGATGTGTTC	46	37
434928	1430	1449	19547	19566	GTGGTAATCTTCTGGATTGC	42	38
434929	1450	1469	19567	19586	GAGGAATGGCGGATAGATCT	63	39
434930	1707	1726	19824	19843	CACTAAAGTCAAATATTTAC	88	40
434931	1712	1731	19829	19848	GCTTTCACTAAAGTCAAATA	29	41
434932	1821	1840	19938	19957	CAGATGTCACTGATTTTCCA	41	42
434933	1826	1845	19943	19962	CCAATCAGATGTCACTGATT	44	43
434934	1838	1857	19955	19974	TAAGCTCATCTGCCAATCAG	71	44
434935	2196	2215	20313	20332	CCAAGGCTACAGGCACGGCT	29	45
434936	2234	2253	20351	20370	ACACCAGGAAACCGCTGGCA	37	46
434937	2293	2312	20410	20429	CTTCCAGGAAAGGCCAAGGA	23	47
434938	2356	2375	20473	20492	TGTCCCATCCAAGAGTAGCG	30	48
434939	2662	2681	20779	20798	CTTCCAGTGGTGGGTCCTGG	53	49
434940	2705	2724	20822	20841	AACAGCCCACTGAGTGTGCA	43	50
434941	2711	2730	20828	20847	AGCAGAAACAGCCCACTGAG	58	51
434942	3435	3454	21552	21571	CTGGGTACATGGCAGTGGAG	27	52
434943	3805	3824	21922	21941	GCATTTTCCAGAAAATTCAG	33	53
434944	4477	4496	22594	22613	CCCAGAGTTGTTCCACCCCT	21	54
434945	N/A	N/A	22826	22845	GCTGGCCACAGAGGACTTCG	21	55
434946	4737	4756	22854	22873	GCCTTCACGCACCATTCAGA	52	56
434947	4812	4831	22929	22948	CCACCTGCATCGAGATCAGT	31	57
434948	4818	4837	22935	22954	GGAGATCCACCTGCATCGAG	32	58
434949	5035	5054	23152	23171	GGAAGTGGACCCCATTGCCT	17	59
434952	N/A	N/A	18834	18853	ATCTAAGGCAAGCTGAATGC	67	60
434953	N/A	N/A	18839	18858	ACAGCATCTAAGGCAAGCTG	38	61
434954	N/A	N/A	18845	18864	GAATTTACAGCATCTAAGGC	52	62
434955	N/A	N/A	18850	18869	TTCCTGAATTTACAGCATCT	21	63
434957	N/A	N/A	5359	5378	GCCGGAGACCTTGAAGAGCG	94	64
434958	N/A	N/A	7480	7499	ACTGGTCAGAATCTTGAAAA	94	65
434959	N/A	N/A	9101	9120	GTTGTGAACCTGCTAAAGGA	90	66
434960	N/A	N/A	10818	10837	CCTGGCAACCTGCATTTGCA	43	67
434961	N/A	N/A	10823	10842	TGTCACCTGGCAACCTGCAT	45	68
434962	N/A	N/A	12030	12049	GGGCAGGTTTCATTTCATTT	33	69
434963	N/A	N/A	13414	13433	GCCGGCAGTCTGCAAACACA	58	70
434964	N/A	N/A	19448	19467	CAGAGGTTCTACCTTTAATA	50	71

[0445]

[0446] **실시예 2: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머의 효과**

[0447] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0448] 20,000 세포/웰의 밀도로 배양된 SK-MEL-28 세포는 미처리된 대조군에 대하여 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0449] 표 2 및 3에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3-10-3 cEt 갭머이다. 갭머는 16개의 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 10개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 3개의 cEt 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고: kkkddddddddddkkk; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'k'는 cEt 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0450] 아래 표 2 및 3에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번

호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 2

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609281	156	171	5183	5198	GCTCATGCCGAACTCT	81	72
609282	213	228	5240	5255	GCTGTCGATCTGGTCG	91	73
609283	216	231	5243	5258	GCCGCTGTCGATCTGG	76	74
609284	219	234	5246	5261	CTTGCCGCTGTCGATC	75	75
609285	222	237	5249	5264	GTACTTGCCGCTGTCG	73	76
609286	238	253	5265	5280	CCCACACCAGCCCGGG	106	77
609287	241	256	5268	5283	TCTCCCACACCAGCCC	94	78
609288	244	259	5271	5286	CGTTCTCCCACACCAG	52	79
609289	294	309	5321	5336	GTCCTGCTTGCCCGCG	69	80
609290	297	312	5324	5339	GTAGTCCTGCTTGCCC	56	81
609291	334	349	N/A	N/A	CCCAAGCCTTGAAGAG	94	82
609292	431	446	6910	6925	AAGTCATTGCTCTTGT	72	83
609293	434	449	6913	6928	TCAAAGTCATTGCTCT	79	84
609294	437	452	6916	6931	TCCTCAAAGTCATTGC	68	85
609295	496	511	6975	6990	GAACAATCCTGTACAC	105	86
609296	514	529	6993	7008	CTTTTTTGGCTCCCTC	64	87
609297	517	532	N/A	N/A	CTCCTTTTTTGGCTCC	81	88
609298	610	625	N/A	N/A	GAACCTGCTGGGCTGG	64	89
609299	730	745	9220	9235	CTTGCCAGTGGTGGCC	84	90
609300	733	748	9223	9238	GGCCTTGCCAGTGGTG	112	91
609301	752	767	N/A	N/A	CAACCATTTTCACAAG	83	92
609302	755	770	N/A	N/A	TGGCAACCATTTTCAC	93	93
609303	758	773	N/A	N/A	ACCTGGCAACCATTTT	96	94
609304	761	776	N/A	N/A	GTCACCTGGCAACCAT	59	95
609305	764	779	10829	10844	CCTGTCACCTGGCAAC	59	96
609306	767	782	10832	10847	GTTCCTGTCACCTGGC	51	97
609307	770	785	10835	10850	AAGGTTCCTGTCACCT	102	98
609308	773	788	10838	10853	TAAAAGGTTCCTGTCA	94	99
609309	776	791	10841	10856	GCATAAAAGGTTCCTG	74	100
609310	780	795	10845	10860	ACAAGCATAAAAGGTT	96	101
609311	799	814	10864	10879	CCTGGGACTCAGGTGG	41	102
609312	802	817	10867	10882	GAGCCTGGGACTCAGG	51	103
609313	832	847	10897	10912	ACCTTATGCTTGGCTC	69	104

[0451]

609314	835	850	10900	10915	CAGACCTTATGCTTGG	90	105
609317	943	958	13496	13511	GGGAGATCCGGCAGCC	110	106
609318	979	994	13532	13547	CCTGGTCCAGGTTGCT	74	107
609319	982	997	13535	13550	GGACCTGGTCCAGGTT	102	108
609320	985	1000	13538	13553	ACAGGACCTGGTCCAG	65	109
609321	1046	1061	13599	13614	TCCAGGTGGCTCAGCA	59	110
609322	1049	1064	13602	13617	CTCTCCAGGTGGCTCA	87	111
609323	1052	1067	13605	13620	CCCCTCTCCAGGTGGC	87	112
609324	1194	1209	13747	13762	TGTGTCAAAGAGCTTG	78	113
609325	1198	1213	13751	13766	GCTGTGTGTCAAAGAG	94	114
609326	1201	1216	13754	13769	ACTGCTGTGTGTCAAA	106	115
609327	1264	1279	17057	17072	GAGTCACCTGGAATCT	57	116
609328	1291	1306	17084	17099	GGTCTGGAAACTCCTC	48	117
609329	1294	1309	17087	17102	GAGGGTCTGGAAACTC	104	118
609330	1297	1312	17090	17105	TCTGAGGGTCTGGAAA	91	119
609331	1321	1336	17114	17129	GAGCTGTGATGAGCTT	90	120
609332	1342	1357	19459	19474	TGGCTAGCAGAGGTTC	44	121
609333	1345	1360	19462	19477	GTCTGGCTAGCAGAGG	34	122
609334	1348	1363	19465	19480	GTTGTCTGGCTAGCAG	41	123
609335	1389	1404	19506	19521	CCTCAGGAAATGTCCA	63	124
609336	1393	1408	19510	19525	AGCCCCTCAGGAAATG	76	125
609337	2068	2083	20185	20200	CTTCCCTGAGAAATGG	50	126
609338	2071	2086	20188	20203	TTACTTCCCTGAGAAA	80	127
609339	2719	2734	20836	20851	AATAAGCAGAAACAGC	101	128
609340	3533	3548	21650	21665	ATCTATAAGATGTATA	101	129
609341	3536	3551	21653	21668	TGCATCTATAAGATGT	68	130
609342	3803	3818	21920	21935	TCCAGAAAATTCAGCT	52	131
609343	3809	3824	21926	21941	GCATTTTCCAGAAAAT	36	132
609344	N/A	N/A	6995	7010	ACCTTTTTTGGCTCCC	79	133
609345	N/A	N/A	7740	7755	ATTCTTAGAATGCATA	62	134
609346	N/A	N/A	8504	8519	CAAACTCCTCAGGGAA	77	135
609347	N/A	N/A	9242	9257	TTACCATTTTCACAAG	92	136
609348	N/A	N/A	10796	10811	AATCAGATGATGTCTA	103	137
609349	N/A	N/A	10813	10828	CTGCATTTGCAAATAA	121	138
609350	N/A	N/A	10819	10834	GGCAACCTGCATTTGC	113	139
609351	N/A	N/A	10825	10840	TCACCTGGCAACCTGC	75	140
609352	N/A	N/A	11951	11966	CACCCACACAAGTCTT	91	141
609353	N/A	N/A	11972	11987	GTTTATTTCCTACTCT	84	142
609354	N/A	N/A	11978	11993	ATAGCTGTTTATTTCC	38	143
609355	N/A	N/A	11985	12000	GATATAAATAGCTGTT	63	144
609356	N/A	N/A	12024	12039	CATTTCATTTAATGTC	67	145
609357	N/A	N/A	12031	12046	CAGGTTTCATTTCATT	40	146

[0452]

609358	N/A	N/A	13795	13810	CCTCCATTCTAACAGA	118	147

표 3

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609360	4711	4726	22828	22843	TGGCCACAGAGGACTT	67	148
609361	1	16	3740	3755	ACTGAGAGTGCGAGGT	120	149
609362	121	136	5148	5163	CCAGGTTCATGCCCCG	46	150
609363	181	196	5208	5223	GCTTCCCGTTGCCGCA	82	151
609364	300	315	5327	5342	GTTGTAGTCCTGCTTG	78	152
609365	420	435	6899	6914	CTTGTTCAAAGCGCAC	68	153
609366	480	495	6959	6974	TTTGTACGGGTCTGAG	80	154
609367	672	687	9162	9177	GTGTGGCTGATCCGGG	73	155
609368	736	751	9226	9241	CTGGGCCTTGCCAGTG	114	156
609369	810	825	10875	10890	GACTCCGGGAGCCTGG	35	157
609371	1004	1019	13557	13572	TTGTCCTCTGGGTAGG	70	158
609372	1124	1139	13677	13692	CCGTCCCAGTAGATCC	75	159
609373	1184	1199	13737	13752	AGCTTGCAGGTCTGGT	47	160
609374	1431	1446	19548	19563	GTAATCTTCTGGATTG	71	161
609375	1527	1542	19644	19659	TCCCCGTATCAAAAAA	112	162
609376	1682	1697	19799	19814	CACTTGTCTTGGGTGG	55	163
609377	1742	1757	19859	19874	AACAGTAAGAGGGCAG	37	164
609378	1866	1881	19983	19998	GCAAAGCCACCCTTCC	40	165
609379	1986	2001	20103	20118	TCTTCCAGCAAGACCT	72	166
609380	2111	2126	20228	20243	ATACATTTCTTTTACG	78	167
609381	2171	2186	20288	20303	GATTCATTTCCTTCAC	51	168
609382	2231	2246	20348	20363	GAAACCGCTGGCAGGT	50	169
609383	2295	2310	20412	20427	TCCAGGAAAGGCCAAG	51	170
609384	2304	2319	20421	20436	TAACTGGCTTCCAGGA	70	171
609385	2365	2380	20482	20497	AAAAATGTCCCATCCA	70	172
609386	2431	2446	20548	20563	GTCAAAAAGATGCAGA	50	173
609387	2494	2509	20611	20626	GATTTATGTTCCTTAA	53	174
609388	2574	2589	20691	20706	AACAAACAGAGGAGCG	84	175
609389	2634	2649	20751	20766	GCCTGGGAGTCCCCGG	82	176
609390	2694	2709	20811	20826	GTGCAGTTCCGTAGTC	79	177
609391	2754	2769	20871	20886	ACTATAATTGGCACGA	31	178
609392	2816	2831	20933	20948	TCTTTGGGATTCTATA	40	179

[0453]

609393	2936	2951	21053	21068	GGAGTAATAGTAAATA	64	180
609394	3081	3096	21198	21213	CTGCTCACTAAGCTTG	27	181
609395	3147	3162	21264	21279	GTATTAATATTCTGAC	37	182
609396	3216	3231	21333	21348	GGAGATCCTTTTTATT	68	183
609397	3336	3351	21453	21468	GACTCCATGAGGTTTT	30	184
609398	3437	3452	21554	21569	GGGTACATGGCAGTGG	32	185
609399	3591	3606	21708	21723	GCAGTTCTTAATATCA	40	186
609400	3657	3672	21774	21789	TGAAGTGCTGTGTGGG	43	187
609401	3717	3732	21834	21849	TCCGCTTGGAGAATTA	87	188
609402	3782	3797	21899	21914	GTTAAAGCAGCATAAT	73	189
609403	3851	3866	21968	21983	AGATGTAAAGATAGGA	46	190
609404	3911	3926	22028	22043	AGTTCATTCCCTAGGT	56	191
609405	3971	3986	22088	22103	GTTCCTTTTCAGAGTC	28	192
609406	4031	4046	22148	22163	AGTACAAACTAAATTC	76	193
609407	4166	4181	22283	22298	GAGGTTTTCCTAAATA	31	194
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	21	195
609409	4359	4374	22476	22491	CTGTAGGATTTTACAT	76	196
609410	4479	4494	22596	22611	CAGAGTTGTTCCACCC	38	197
609411	4599	4614	22716	22731	AATGAACGGAAGTTTA	67	198
609412	4665	4680	22782	22797	AACCAATCCCAACACT	88	199
609413	4727	4742	22844	22859	TTCAGACAGATGCAGC	38	200
609414	4800	4815	22917	22932	CAGTCTCAAAAACGGG	49	201
609415	4862	4877	22979	22994	ACCTTTACTTCATTCC	36	202
609416	4987	5002	23104	23119	ACGGGAATTTCCATTG	33	203
609417	5037	5052	23154	23169	AAGTGGACCCCATTGC	69	204
609418	5077	5092	23194	23209	TTCAGCAGAAAGTGGG	52	205
609419	5146	5161	23263	23278	CGCAGAGCCAGTAGGG	33	206
609420	N/A	N/A	2604	2619	AAAAGCCCAAAATAGG	112	207
			2875	2890			
609421	N/A	N/A	8538	8553	CTGGCATTGAGACGGG	39	208
			8746	8761			
			8850	8865			
			8902	8917			
			9058	9073			
609422	N/A	N/A	8542	8557	AGCACTGGCATTGAGA	26	209
			8750	8765			
			8854	8869			
			8906	8921			
			9062	9077			
609423	N/A	N/A	8547	8562	TAAGAAGCACTGGCAT	74	210
			8703	8718			
			8807	8822			

[0454]

			8963	8978			
			9067	9082			
609424	N/A	N/A	8552	8567	TGAGATAAGAAGCACT	80	211
			8708	8723			
			8812	8827			
			8968	8983			
			9072	9087			
609425	N/A	N/A	8560	8575	GGAGAGGCTGAGATAA	71	212
			8716	8731			
			8820	8835			
			8976	8991			
			9080	9095			
609426	N/A	N/A	8561	8576	AGGAGAGGCTGAGATA	79	213
			8613	8628			
			8665	8680			
			8717	8732			
			8769	8784			
			8821	8836			
			8873	8888			
			8925	8940			
			8977	8992			
			9029	9044			
			9081	9096			
609427	N/A	N/A	8565	8580	GTGCAGGAGAGGCTGA	68	214
			8617	8632			
			8669	8684			
			8721	8736			
			8773	8788			
			8825	8840			
			8877	8892			
			8929	8944			
			8981	8996			
			9033	9048			
			9085	9100			
609428	N/A	N/A	8567	8582	GAGTGCAGGAGAGGCT	69	215
			8619	8634			
			8671	8686			
			8723	8738			
			8775	8790			
			8827	8842			
			8879	8894			
			8931	8946			

[0455]

			8983	8998			
			9035	9050			
			9087	9102			
609429	N/A	N/A	8568	8583	GGAGTGCAGGAGAGGC	84	216
			8620	8635			
			8672	8687			
			8724	8739			
			8776	8791			
			8828	8843			
			8880	8895			
			8932	8947			
			8984	8999			
			9036	9051			
			9088	9103			
609430	N/A	N/A	8572	8587	TAAAGGAGTGCAGGAG	107	217
			8624	8639			
			8676	8691			
			8728	8743			
			8780	8795			
			8832	8847			
			8884	8899			
			8936	8951			
			8988	9003			
			9040	9055			
			9092	9107			
609431	N/A	N/A	8573	8588	GTAAAGGAGTGCAGGA	91	218
			8625	8640			
			8677	8692			
			8729	8744			
			8833	8848			
			8885	8900			
			8937	8952			
			8989	9004			
			9041	9056			
609432	N/A	N/A	8575	8590	GGGTAAAGGAGTGCAG	81	219
			8627	8642			
			8679	8694			
			8731	8746			
			8835	8850			
			8887	8902			
			8939	8954			
			8991	9006			

[0456]

			9043	9058			
609433	N/A	N/A	8590	8605	CTGGCATCGAGACGGG	53	220
			8642	8657			
			8694	8709			
			8798	8813			
			8954	8969			
			9006	9021			
609434	N/A	N/A	8593	8608	GCACTGGCATCGAGAC	43	221
			8645	8660			
			8697	8712			
			8801	8816			
			8957	8972			
			9009	9024			
609435	N/A	N/A	8596	8611	GAAGCACTGGCATCGA	56	222
			8648	8663			
			8700	8715			
			8804	8819			
			8960	8975			
			9012	9027			
609436	N/A	N/A	18852	18867	CCTGAATTTACAGCAT	60	223

[0457]

[0458] **실시예 3: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 4-8-4 cEt 갭머의 효과**

[0459] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0460] 20,000 세포/웰의 밀도로 배양된 SK-MEL-28 세포는 미처리된 대조군에 대하여 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0461] 표 4에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 4-8-4 cEt 갭머이다. 갭머는 16개의 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 8개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 4개의 cEt 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고: kkkkddddddddkkkk; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'k'는 cEt 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0462] 아래 표 4에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 4

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 4-8-4 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609518	156	171	5183	5198	GCTCATGCCGAACTCT	70	72
609519	213	228	5240	5255	GCTGTCGATCTGGTCG	94	73
609520	216	231	5243	5258	GCCGCTGTCGATCTGG	85	74
609521	219	234	5246	5261	CTTGCCGCTGTCGATC	58	75
609522	222	237	5249	5264	GTACTTGCCGCTGTCG	64	76
609523	238	253	5265	5280	CCCACACCAGCCCGGG	106	77
609524	241	256	5268	5283	TCTCCCACACCAGCCC	75	78
609525	244	259	5271	5286	CGTTCTCCCACACCAG	101	79
609526	294	309	5321	5336	GTCCTGCTTGCCCGCG	86	80
609527	297	312	5324	5339	GTAGTCCTGCTTGCCC	89	81
609528	334	349	N/A	N/A	CCCAAGCCTTGAAGAG	78	82
609529	431	446	6910	6925	AAGTCATTGCTCTTGT	72	83
609530	434	449	6913	6928	TCAAAGTCATTGCTCT	43	84
609531	437	452	6916	6931	TCCTCAAAGTCATTGC	90	85
609532	496	511	6975	6990	GAACAATCCTGTACAC	100	86
609533	514	529	6993	7008	CTTTTTTGGCTCCCTC	54	87
609534	517	532	N/A	N/A	CTCCTTTTTTGGCTCC	93	88
609535	610	625	N/A	N/A	GAACCTGCTGGGCTGG	87	89
609536	730	745	9220	9235	CTTGCCAGTGGTGGCC	109	90
609537	733	748	9223	9238	GGCCTTGCCAGTGGTG	94	91
609538	752	767	N/A	N/A	CAACCATTTTCACAAG	95	92
609539	755	770	N/A	N/A	TGGCAACCATTTTCAC	93	93
609540	758	773	N/A	N/A	ACCTGGCAACCATTTT	81	94
609541	761	776	N/A	N/A	GTCACCTGGCAACCAT	59	95
609542	764	779	10829	10844	CCTGTCACCTGGCAAC	63	96
609543	767	782	10832	10847	GTTCCTGTCACCTGGC	88	97
609544	770	785	10835	10850	AAGGTTCCTGTCACCT	86	98
609545	773	788	10838	10853	TAAAAGGTTCCTGTCA	57	99
609546	776	791	10841	10856	GCATAAAAGGTTCCTG	53	100
609547	780	795	10845	10860	ACAAGCATAAAAGGTT	60	101
609548	799	814	10864	10879	CCTGGGACTCAGGTGG	93	102
609549	802	817	10867	10882	GAGCCTGGGACTCAGG	81	103
609550	832	847	10897	10912	ACCTTATGCTTGGCTC	70	104
609551	835	850	10900	10915	CAGACCTTATGCTTGG	74	105

[0463]

609554	943	958	13496	13511	GGGAGATCCGGCAGCC	113	106
609555	979	994	13532	13547	CCTGGTCCAGGTTGCT	66	107
609556	982	997	13535	13550	GGACCTGGTCCAGGTT	128	108
609557	985	1000	13538	13553	ACAGGACCTGGTCCAG	93	109
609558	1046	1061	13599	13614	TCCAGGTGGCTCAGCA	66	110
609559	1049	1064	13602	13617	CTCTCCAGGTGGCTCA	88	111
609560	1052	1067	13605	13620	CCCCTCTCCAGGTGGC	101	112
609561	1194	1209	13747	13762	TGTGTCAAAGAGCTTG	74	113
609562	1198	1213	13751	13766	GCTGTGTGTCAAAGAG	60	114
609563	1201	1216	13754	13769	ACTGCTGTGTGTCAAA	81	115
609564	1264	1279	17057	17072	GAGTCACCTGGAATCT	94	116
609565	1291	1306	17084	17099	GGTCTGGAAACTCCTC	69	117
609566	1294	1309	17087	17102	GAGGGTCTGGAAACTC	92	118
609567	1297	1312	17090	17105	TCTGAGGGTCTGGAAA	97	119
609568	1321	1336	17114	17129	GAGCTGTGATGAGCTT	95	120
609569	1342	1357	19459	19474	TGGCTAGCAGAGGTTC	91	121
609570	1345	1360	19462	19477	GTCTGGCTAGCAGAGG	91	122
609571	1348	1363	19465	19480	GTTGTCTGGCTAGCAG	48	123
609572	1389	1404	19506	19521	CCTCAGGAAATGTCCA	90	124
609574	2068	2083	20185	20200	CTTCCCTGAGAAATGG	64	126
609575	2071	2086	20188	20203	TTACTTCCCTGAGAAA	86	127
609576	2719	2734	20836	20851	AATAAGCAGAAACAGC	61	128
609577	3533	3548	21650	21665	ATCTATAAGATGTATA	64	129
609578	3536	3551	21653	21668	TGCATCTATAAGATGT	90	130
609579	3803	3818	21920	21935	TCCAGAAAATTCAGCT	74	131
609580	3809	3824	21926	21941	GCATTTTCCAGAAAAT	63	132
609581	N/A	N/A	6995	7010	ACCTTTTTTGGCTCCC	81	133
609582	N/A	N/A	7740	7755	ATTCTTAGAATGCATA	67	134
609583	N/A	N/A	8504	8519	CAAACTCCTCAGGGAA	83	135
609584	N/A	N/A	9242	9257	TTACCATTTTCACAAG	93	136
609585	N/A	N/A	10796	10811	AATCAGATGATGTCTA	113	137
609586	N/A	N/A	10813	10828	CTGCATTTGCAAATAA	108	138
609587	N/A	N/A	10819	10834	GGCAACCTGCATTTGC	112	139
609588	N/A	N/A	10825	10840	TCACCTGGCAACCTGC	72	140
609589	N/A	N/A	11951	11966	CACCCACACAAGTCTT	86	141
609590	N/A	N/A	11972	11987	GTTTATTTCCTACTCT	56	142
609591	N/A	N/A	11978	11993	ATAGCTGTTTATTTCC	41	143
609592	N/A	N/A	11985	12000	GATATAAATAGCTGTT	39	144
609593	N/A	N/A	12024	12039	CATTTCATTTAATGTC	56	145
609594	N/A	N/A	12031	12046	CAGGTTTCATTTCATT	46	146
609595	N/A	N/A	13795	13810	CCTCCATTCTAACAGA	122	147

[0464]

[0465] **실시예 4: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머의 효과**

[0466] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0467] 20,000 세포/웰의 밀도로 배양된 SK-MEL-28 세포는 미처리된 대조군에 대하여 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0468] 표 5 내지 12에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3-10-3 cEt 갭머이다. 갭머는 16개의 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 10개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 3개의 cEt 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고:

kkkddddddddddkkk; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'k'는 cEt 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0469] 아래 표 5 내지 12에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 5

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	24	195
666225	5	20	3744	3759	TGAAACTGAGAGTGCG	81	224
666226	12	27	3751	3766	CGAGCGGTGAAACTGA	67	225
666227	19	34	3758	3773	CCAAGATCGAGCGGTG	63	226
666228	26	41	3765	3780	GTGGGTCCCAAGATCG	60	227
666229	40	55	3779	3794	AGCTGAGGGCAGCGGT	107	228
666230	47	62	3786	3801	GACTCGGAGCTGAGGG	77	229
666231	54	69	3793	3808	CGCCCTGGACTCGGAG	64	230
666232	61	76	N/A	N/A	CTGCACTCGCCCTGGA	58	231
666233	68	83	N/A	N/A	CTCTGCTCTGCACTCG	59	232
666234	75	90	5102	5117	CCGCCCGCTCTGCTCT	46	233
666235	82	97	5109	5124	GGGTCCTCCGCCCGCT	72	234
666236	101	116	5128	5143	CCGTCCGCGCCCGCGC	39	235
666237	129	144	5156	5171	GCCGCCCTCCAGGTTC	51	236
666238	136	151	5163	5178	CTCGGCCGCCGCCCTC	63	237
666239	143	158	5170	5185	TCTCCGCCTCGGCCGC	59	238
666240	150	165	5177	5192	GCCGAACTCTCCGCCT	49	239
666241	160	175	5187	5202	CCGCGCTCATGCCGAA	55	240
666242	167	182	5194	5209	CAGCTCACCGCGCTCA	58	241
666243	185	200	5212	5227	CGGAGCTTCCCGTTGC	65	242
666244	192	207	5219	5234	CCACTGGCGGAGCTTC	64	243
666245	304	319	5331	5346	CGCGGTTGTAGTCCTG	56	244
666246	311	326	5338	5353	TCCTCCTCGCGGTTGT	41	245
666247	327	342	5354	5369	CTTGAAGAGCGCGGCG	79	246
666248	338	353	N/A	N/A	AGTGCCCAAGCCTTGA	52	247
666249	348	363	6827	6842	TCCTTTAAACAGTGCC	50	248
666250	356	371	6835	6850	CGGAACTTTCCTTTAA	63	249
666251	363	378	6842	6857	GCCTTCTCGGAACTTT	68	250
666252	370	385	6849	6864	TGTCGATGCCTTCTCG	72	251
666253	377	392	6856	6871	TCCGGCTTGTCGATGC	59	252
666254	396	411	6875	6890	CGTCTTCCAGGTGGGA	84	253
666256	425	440	6904	6919	TTGCTCTTGTTCAAAG	71	254
666257	449	464	6928	6943	CGCTCAACCAGTTCCT	72	255

[0470]

666258	456	471	6935	6950	CTGGCTCCGCTCAACC	48	256
666259	463	478	6942	6957	TGTCCAGCTGGCTCCG	61	257
666260	470	485	6949	6964	TCTGAGATGTCCAGCT	55	258
666261	484	499	6963	6978	ACACTTTGTACGGGTC	44	259
666262	507	522	6986	7001	GGCTCCCTCAGGAACA	81	260
666263	521	536	N/A	N/A	TTGGCTCCTTTTTTGG	87	261
666264	528	543	7846	7861	GAGCTGCTTGGCTCCT	81	262
666265	535	550	7853	7868	CCAGGGTGAGCTGCTT	69	263
666266	546	561	7864	7879	CTGCGGGTCCTCCAGG	80	264
666267	553	568	7871	7886	TGGACATCTGCGGGTC	56	265
666268	560	575	7878	7893	TGGCTCATGGACATCT	68	266
666269	577	592	7895	7910	TTGTCATGGTGTAGGG	59	267
666270	593	608	7911	7926	AGCGAAGGGTAAGGCG	86	268
666271	621	636	9111	9126	CATGTAGTTGTGAACC	73	269
666272	628	643	9118	9133	GTGGCATCATGTAGTT	73	270
666273	644	659	9134	9149	CAGCTTCGGTCGAGGG	42	271
666274	651	666	9141	9156	GTCCCTCCAGCTTCGG	97	272
666275	676	691	9166	9181	CCGGGTGTGGCTGATC	84	273
666276	695	710	9185	9200	GGACATTGGTACGGGA	50	274
666277	702	717	9192	9207	CGTCATGGGACATTGG	44	275
666278	725	740	9215	9230	CAGTGGTGGCCGCGGG	73	276
666279	740	755	9230	9245	CAAGCTGGGCCTTGCC	66	277
666280	747	762	9237	9252	ATTTTCACAAGCTGGG	61	278
666281	771	786	10836	10851	AAAGGTTCCTGTCACC	62	279
666282	775	790	10840	10855	CATAAAAGGTTCCTGT	91	280
666283	777	792	10842	10857	AGCATAAAAGGTTCCT	55	281
666284	779	794	10844	10859	CAAGCATAAAAGGTTC	71	282
666285	781	796	10846	10861	CACAAGCATAAAAGGT	74	283
666286	784	799	10849	10864	GGGCACAAGCATAAAA	80	284
666287	827	842	10892	10907	ATGCTTGGCTCTGTGG	24	285
666294	947	962	13500	13515	CCATGGGAGATCCGGC	46	286
666295	954	969	13507	13522	CGTATGTCCATGGGAG	12	287
666296	975	990	13528	13543	GTCCAGGTTGCTGGCG	47	288
666297	989	1004	13542	13557	GGGAACAGGACCTGGT	45	289
666298	1008	1023	13561	13576	GCCATTGTCCTCTGGG	75	290
666299	1015	1030	13568	13583	TCCTCTGGCCATTGTC	59	291
666300	1033	1048	13586	13601	GCAGCTTCTCAATGTT	57	292
666301	1042	1057	13595	13610	GGTGGCTCAGCAGCTT	63	293

[0471]

표 6

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	23	195
666302	1058	1073	13611	13626	ACCACGCCCCTCTCCA	91	294
666303	1065	1080	13618	13633	CCAGAGGACCACGCCC	72	295
666306	1101	1116	13654	13669	GCACAGTCTTTTCGCA	80	296
666307	1109	1124	13662	13677	CTGCTCTGGCACAGTC	17	297
666308	1116	1131	13669	13684	GTAGATCCTGCTCTGG	55	298
666309	1128	1143	13681	13696	GGGCCCGTCCCAGTAG	80	299
666311	1167	1182	13720	13735	TCTCTCCAGTTTGTTG	86	300
666312	1188	1203	13741	13756	AAAGAGCTTGCAGGTC	63	301
666313	1205	1220	13758	13773	AAGAACTGCTGTGTGT	88	302
666314	1212	1227	N/A	N/A	CTCTGACAAGAACTGC	70	303
666315	1219	1234	N/A	N/A	CTTGCAGCTCTGACAA	91	304
666317	1241	1256	17034	17049	GAGCGGCCGTGGTGAG	59	305
666318	1248	1263	17041	17056	TGGCAGGGAGCGGCCG	89	306
666319	1255	1270	17048	17063	GGAATCTTGGCAGGGA	52	307
666321	1275	1290	17068	17083	TCCAAAGCATAGAGTC	47	308
666322	1287	1302	17080	17095	TGGAAACTCCTCTCCA	84	309
666323	1311	1326	17104	17119	GAGCTTTCTTTGCCTC	87	310
666324	1338	1353	N/A	N/A	TAGCAGAGGTTCTACG	76	311
666326	1347	1362	19464	19479	TTGTCTGGCTAGCAGA	55	312
666327	1349	1364	19466	19481	AGTTGTCTGGCTAGCA	20	313
666328	1351	1366	19468	19483	ATAGTTGTCTGGCTAG	48	314
666329	1353	1368	19470	19485	ATATAGTTGTCTGGCT	59	315
666331	1381	1396	19498	19513	AATGTCCACTGTTTTG	53	316
666333	1417	1432	19534	19549	TGCTGATGTGTTCTGG	33	317
666335	1442	1457	19559	19574	ATAGATCTGTGGTAAT	62	318
666336	1449	1464	19566	19581	ATGGCGGATAGATCTG	43	319
666337	1456	1471	19573	19588	TAGAGGAATGGCGGAT	55	320
666338	1463	1478	19580	19595	TCTTGAATAGAGGAAT	58	321
666339	1485	1500	19602	19617	CACTCATCTTGACATT	64	322
666341	1538	1553	19655	19670	AAGACCCCGTATCCCC	58	323
666342	1686	1701	19803	19818	AAATCACTTGTCTTGG	51	324
666343	1715	1730	19832	19847	CTTTCACTAAAGTCAA	49	325
666344	1730	1745	19847	19862	GCAGTCAATTGGACGC	23	326

[0472]

666345	1737	1752	19854	19869	TAAGAGGGCAGTCAAT	83	327
666346	1762	1777	19879	19894	TCCACTTCTGAATTCC	81	328
666347	1775	1790	19892	19907	CTGAACTGAAATCTCC	36	329
666348	1782	1797	19899	19914	TCAACCGCTGAACTGA	65	330
666349	1789	1804	19906	19921	ATTCTCCTCAACCGCT	65	331
666351	1803	1818	19920	19935	CTTGTCTCGCCGCAAT	35	332
666352	1810	1825	19927	19942	TTCCATGCTTGTCTCG	38	333
666353	1826	1841	19943	19958	TCAGATGTCACTGATT	65	334
666354	1840	1855	19957	19972	AGCTCATCTGCCAATC	67	335
666355	1848	1863	19965	19980	TTGAAATAAGCTCATC	67	336
666356	1885	1900	20002	20017	TCTACAGAACACAAGA	108	337
666357	1892	1907	20009	20024	ATGGCAGTCTACAGAA	102	338
666358	1899	1914	20016	20031	ATCAATGATGGCAGTC	43	339
666359	1908	1923	20025	20040	ACAGTGATCATCAATG	44	340
666360	1915	1930	20032	20047	AATTTTCACAGTGATC	66	341
666361	1922	1937	20039	20054	CTTGGTCAATTTTCAC	47	342
666362	1929	1944	20046	20061	CACATCACTTGGTCAA	28	343
666363	1956	1971	20073	20088	TAAAGAGCGCATTTCA	59	344
666364	1963	1978	20080	20095	AACAAATTAAAGAGCG	77	345
666365	1972	1987	20089	20104	CTAATCTACAACAAAT	77	346
666366	2000	2015	20117	20132	GCAAGTTTTCTCTGTC	44	347
666368	2023	2038	20140	20155	CTAGTCAGTGTCAATA	49	348
666369	2030	2045	20147	20162	CATCACTCTAGTCAGT	41	349
666370	2037	2052	20154	20169	AAGCAGTCATCACTCT	62	350
666371	2053	2068	20170	20185	GCACAGACATACCTAC	54	351
666373	2082	2097	20199	20214	CAATTTACATCTTACT	79	352
666374	2089	2104	20206	20221	GCTTCTTCAATTTACA	55	353
666375	2130	2145	20247	20262	GCAGCTCCTACATACA	47	354
666376	2138	2153	20255	20270	CAAGAACTGCAGCTCC	53	355
666377	2146	2161	20263	20278	GTCTTCCACAAGAACT	53	356
666378	2153	2168	20270	20285	AGCAAGTGTCTTCCAC	25	357

표 7

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	23	195
666379	2161	2176	20278	20293	CTTCACTCAGCAAGTG	57	358

[0473]

666380	2179	2194	20296	20311	CAGTCAAAGATTCATT	60	359
666381	2193	2208	20310	20325	TACAGGCACGGCTTCA	42	360
666382	2200	2215	20317	20332	CCAAGGCTACAGGCAC	37	361
666383	2207	2222	20324	20339	GGCCTCCCCAAGGCTA	82	362
666384	2235	2250	20352	20367	CCAGGAAACCGCTGGC	62	363
666385	2243	2258	20360	20375	GACCCACACCAGGAAA	98	364
666386	2250	2265	20367	20382	GCAGAGGGACCCACAC	79	365
666387	2308	2323	20425	20440	TTACTAACTGGCTTCC	51	366
666388	2315	2330	20432	20447	AGGAAGTTTACTAACT	42	367
666389	2328	2343	20445	20460	GACTCAAGAAAATAGG	36	368
666390	2335	2350	20452	20467	GTTTTTTGACTCAAGA	33	369
666392	2355	2370	20472	20487	CATCCAAGAGTAGCGC	27	370
666393	2376	2391	20493	20508	GTAGGACAGACAAAAA	77	371
666394	2383	2398	20500	20515	CTAGATTGTAGGACAG	52	372
666395	2390	2405	20507	20522	GACATTACTAGATTGT	30	373
666396	2397	2412	20514	20529	TTACTTAGACATTACT	52	374
666397	2404	2419	20521	20536	TTAACCATTACTTAGA	55	375
666398	2435	2450	20552	20567	GAGGGTCAAAAAGATG	67	376
666399	2450	2465	20567	20582	GCATCTCTAAAGAATG	39	377
666400	2461	2476	20578	20593	GAAGAATTTTAGCATC	44	378
666401	2468	2483	20585	20600	TTTATGCGAAGAATTT	67	379
666402	2475	2490	20592	20607	CTTCTTCTTTATGCGA	34	380
666403	2498	2513	20615	20630	TTAAGATTTATGTTCC	36	381
666404	2514	2529	20631	20646	GGCAACAGTTCAAGTA	43	382
666405	2521	2536	20638	20653	ACAGAAGGGCAACAGT	57	383
666406	2528	2543	20645	20660	TACTTGGACAGAAGGG	38	384
666407	2535	2550	20652	20667	AGTTAAGTACTTGGAC	58	385
666408	2542	2557	20659	20674	AACAGATAGTTAAGTA	81	386
666409	2578	2593	20695	20710	GCCAAACAAACAGAGG	78	387
666410	2585	2600	20702	20717	CTGGACAGCCAAACAA	79	388
666411	2592	2607	20709	20724	CTGATCGCTGGACAGC	80	389
666412	2599	2614	20716	20731	GCCATGGCTGATCGCT	70	390
666413	2606	2621	20723	20738	TAGTGTCGCCATGGCT	31	391
666414	2613	2628	20730	20745	CCTCCTTTAGTGTCGC	35	392
666415	2621	2636	20738	20753	CGGCTCCTCCTCCTTT	89	393
666416	2628	2643	20745	20760	GAGTCCCCGGCTCCTC	75	394
666417	2652	2667	20769	20784	TCCTGGCAGTGCTCTC	40	395
666418	2659	2674	20776	20791	TGGTGGGTCCTGGCAG	77	396
666420	2673	2688	20790	20805	CATCCTGCTTCCAGTG	70	397
666421	2681	2696	20798	20813	GTCAGCTCCATCCTGC	48	398
666422	2688	2703	20805	20820	TTCCGTAGTCAGCTCC	32	399
666423	2698	2713	20815	20830	GAGTGTGCAGTTCCGT	33	400

[0474]

666424	2705	2720	20822	20837	GCCCACTGAGTGTGCA	90	401
666425	2714	2729	20831	20846	GCAGAAACAGCCCACT	59	402
666426	2737	2752	20854	20869	GAAGCATAGAACAGAT	49	403
666427	2744	2759	20861	20876	GCACGAGGAAGCATAG	42	404
666428	2749	2764	20866	20881	AATTGGCACGAGGAAG	72	405
666429	2751	2766	20868	20883	ATAATTGGCACGAGGA	33	406
666430	2753	2768	20870	20885	CTATAATTGGCACGAG	37	407
666431	2755	2770	20872	20887	AACTATAATTGGCACG	27	408
666432	2757	2772	20874	20889	CAAACTATAATTGGCA	47	409
666433	2759	2774	20876	20891	GTCAAACTATAATTGG	39	410
666434	2765	2780	20882	20897	GGCCCTGTCAAACTAT	60	411
666435	2772	2787	20889	20904	ATTTTAAGGCCCTGTC	66	412
666436	2779	2794	20896	20911	CCAAGTAATTTTAAGG	66	413
666437	2793	2808	20910	20925	GCATTTGGAAAAAGCC	29	414
666438	2810	2825	20927	20942	GGATTCTATAAATAGA	75	415
666439	2820	2835	20937	20952	GAGGTCTTTGGGATTC	26	416
666440	2827	2842	20944	20959	GCAAGTGGAGGTCTTT	26	417
666441	2834	2849	20951	20966	TACTTAAGCAAGTGGA	25	418
666442	2841	2856	20958	20973	ATAGGTATACTTAAGC	20	419
666443	2848	2863	20965	20980	GTAAGTGATAGGTATA	24	420
666444	2872	2887	20989	21004	GTACTTTCTCAAAACC	30	421
666445	2879	2894	20996	21011	TACTGCTGTACTTTCT	57	422
666446	2886	2901	21003	21018	CCCAGTCTACTGCTGT	34	423
666447	2902	2917	21019	21034	GGCCTGGAGGTGACGC	59	424
666448	2909	2924	21026	21041	GAGAAACGGCCTGGAG	56	425
666449	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	17	426
666450	2923	2938	21040	21055	ATATCCTGTAGTATGA	43	427
666451	2930	2945	21047	21062	ATAGTAAATATCCTGT	64	428
666452	2940	2955	21057	21072	CCTGGGAGTAATAGTA	47	429
666453	2947	2962	21064	21079	TGCTGATCCTGGGAGT	21	430
666454	2954	2969	21071	21086	AATCTTCTGCTGATCC	28	431
666455	2961	2976	21078	21093	GCTACGCAATCTTCTG	42	432

표 8

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

[0475]

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호

609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	20	195
666457	2975	2990	21092	21107	ACACACATTTGAGAGC	34	433
666458	2992	3007	21109	21124	CCATTAGAAAAGCAGG	20	434
666459	3021	3036	21138	21153	TAGGTGCTTGTTGAAT	50	435
666460	3031	3046	21148	21163	AGGCACTTACTAGGTG	46	436
666461	3039	3054	21156	21171	GATACAGCAGGCACTT	37	437
666462	3046	3061	21163	21178	ATGTAGGGATACAGCA	26	438
666463	3053	3068	21170	21185	CTGTGTAATGTAGGGA	58	439
666464	3060	3075	21177	21192	GGCTGAACTGTGTAAT	28	440
666465	3067	3082	21184	21199	TGATAAAGGCTGAACT	59	441
666466	3074	3089	21191	21206	CTAAGCTTGATAAAGG	46	442
666467	3085	3100	21202	21217	CTCACTGCTCACTAAG	36	443
666468	3092	3107	21209	21224	TTCAGTGCTCACTGCT	31	444
666469	3099	3114	21216	21231	ATAATGTTTCAGTGCT	24	445
666470	3136	3151	21253	21268	CTGACTTTAATATTAG	44	446
666471	3178	3193	21295	21310	GTCTTTTCTGTAGTTA	10	447
666472	3192	3207	21309	21324	GTTCTCTACTGTTTGT	32	448
666473	3239	3254	21356	21371	GGAGAATTTGGGCTGG	25	449
666474	3246	3261	21363	21378	TTAGAGAGGAGAATTT	65	450
666475	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	13	451
666476	3260	3275	21377	21392	TCTTGTGGACACTTTT	35	452
666477	3267	3282	21384	21399	CACCCCTTCTTGTGGA	60	453
666478	3274	3289	21391	21406	GAATAAACACCCCTTC	56	454
666479	3288	3303	21405	21420	GAAATGTGTTGGAAGA	32	455
666480	3335	3350	21452	21467	ACTCCATGAGGTTTTC	27	456
666481	3337	3352	21454	21469	TGACTCCATGAGGTTT	35	457
666482	3339	3354	21456	21471	GATGACTCCATGAGGT	33	458
666483	3341	3356	21458	21473	AAGATGACTCCATGAG	36	459
666485	3355	3370	21472	21487	ATGAAAGTGTGTGCAA	36	460
666486	3362	3377	21479	21494	GCACTGCATGAAAGTG	60	461
666487	3371	3386	21488	21503	CTACAAAGAGCACTGC	47	462
666488	3378	3393	21495	21510	CTGTTAGCTACAAAGA	44	463
666489	3385	3400	21502	21517	ATCTTCACTGTTAGCT	26	464
666490	3392	3407	21509	21524	GAGGTAAATCTTCACT	30	465
666491	3399	3414	21516	21531	GCAGAACGAGGTAAAT	38	466
666492	3406	3421	21523	21538	CCTCTGAGCAGAACGA	24	467
666493	3413	3428	21530	21545	AGCAAGGCCTCTGAGC	45	468
666494	3420	3435	21537	21552	GCTCCACAGCAAGGCC	42	469
666495	3427	3442	21544	21559	CAGTGGAGCTCCACAG	59	470
666496	3432	3447	21549	21564	CATGGCAGTGGAGCTC	13	471
666497	3434	3449	21551	21566	TACATGGCAGTGGAGC	29	472
666498	3436	3451	21553	21568	GGTACATGGCAGTGGA	13	473

[0476]

666499	3438	3453	21555	21570	TGGGTACATGGCAGTG	26	474
666500	3440	3455	21557	21572	ACTGGGTACATGGCAG	41	475
666501	3442	3457	21559	21574	CTACTGGGTACATGGC	16	476
666502	3448	3463	21565	21580	CAAACCCTACTGGGTA	68	477
666503	3455	3470	21572	21587	GAAATGTCAAACCCTA	29	478
666504	3462	3477	21579	21594	GGCTAATGAAATGTCA	36	479
666505	3469	3484	21586	21601	GTTGCATGGCTAATGA	39	480
666506	3476	3491	21593	21608	TATCCATGTTGCATGG	39	481
666507	3491	3506	21608	21623	CTGCTGCCCAATACAT	53	482
666508	3498	3513	21615	21630	ACACAGTCTGCTGCCC	49	483
666509	3505	3520	21622	21637	TCACGAAACACAGTCT	32	484
666510	3512	3527	21629	21644	CTGCAGTTCACGAAAC	62	485
666511	3519	3534	21636	21651	TACATCACTGCAGTTC	32	486
666512	3526	3541	21643	21658	AGATGTATACATCACT	24	487
666513	3548	3563	21665	21680	CCCAAAATACTTTGCA	36	488
666514	3558	3573	21675	21690	GATAATATACCCCAAA	67	489
666515	3565	3580	21682	21697	CCCTTAGGATAATATA	51	490
666516	3572	3587	21689	21704	TTATCTTCCCTTAGGA	72	491
666517	3599	3614	21716	21731	GTGAAACAGCAGTTCT	38	492
666518	3606	3621	21723	21738	GGGCCCCGTGAAACAG	67	493
666519	3613	3628	21730	21745	CAGGTAAGGGCCCCGT	30	494
666520	3620	3635	21737	21752	AGGGTCACAGGTAAGG	32	495
666521	3627	3642	21744	21759	AGCAAAGAGGGTCACA	32	496
666522	3642	3657	21759	21774	GGTTAAATATTCTTCA	52	497
666523	3661	3676	21778	21793	TCTTTGAAGTGCTGTG	43	498
666524	3668	3683	21785	21800	GACAGCTTCTTTGAAG	64	499
666525	3675	3690	21792	21807	CTTCCAAGACAGCTTC	37	500
666526	3682	3697	21799	21814	AGACAGACTTCCAAGA	64	501
666527	3689	3704	21806	21821	GCTCCTGAGACAGACT	44	502
666528	3696	3711	21813	21828	ACAGGGTGCTCCTGAG	77	503
666529	3710	3725	21827	21842	GGAGAATTAAGAAGAC	68	504
666530	3721	3736	21838	21853	AGCATCCGCTTGGAGA	63	505
666531	3728	3743	21845	21860	GAAATGGAGCATCCGC	68	506
666532	3735	3750	21852	21867	AGCAATTGAAATGGAG	78	507

표 9

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

[0477]

화합물 번호	서열 번호: 1 개시	서열 번호: 1 중단	서열 번호: 2 개시	서열 번호: 2 중단	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호

	부위	부위	부위	부위			
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	20	195
666533	3742	3757	21859	21874	GTCACAAAGCAATTGA	33	508
666534	3786	3801	21903	21918	CACTGTTAAAGCAGCA	19	509
666535	3793	3808	21910	21925	TCAGCTCCACTGTTAA	27	510
666537	3824	3839	21941	21956	GGCCCCAGCCAAGAAG	92	511
666538	3831	3846	21948	21963	AGGTAGTGGCCCCAGC	40	512
666539	3865	3880	21982	21997	GTCAACATACACATAG	42	513
666540	3886	3901	22003	22018	GATCACTCAGAATTTT	50	514
666541	3893	3908	22010	22025	TACCCTGGATCACTCA	35	515
666542	3900	3915	22017	22032	TAGGTCATACCCTGGA	28	516
666543	3907	3922	22024	22039	CATTCCCTAGGTCATA	46	517
666544	3915	3930	22032	22047	AGCTAGTTCATTCCCT	52	518
666545	3922	3937	22039	22054	ATTTCATAGCTAGTTC	56	519
666546	3929	3944	22046	22061	CCTGAGTATTTCATAG	58	520
666547	3936	3951	22053	22068	TCCTAACCCTGAGTAT	73	521
666548	3950	3965	22067	22082	ACAAGTGCTAGGATTC	33	522
666549	3957	3972	22074	22089	TCCTGAGACAAGTGCT	45	523
666550	3964	3979	22081	22096	TTCAGAGTCCTGAGAC	54	524
666551	3968	3983	22085	22100	CCTTTTCAGAGTCCTG	42	525
666552	3972	3987	22089	22104	CGTTCCTTTTCAGAGT	70	526
666553	3974	3989	22091	22106	GCCGTTCCTTTTCAGA	38	527
666554	3976	3991	22093	22108	AAGCCGTTCCTTTTCA	71	528
666555	3982	3997	22099	22114	ATGAGGAAGCCGTTCC	42	529
666556	3996	4011	22113	22128	TATCAAGACAAGGAAT	93	530
666557	4003	4018	22120	22135	TCCACTTTATCAAGAC	35	531
666559	4017	4032	22134	22149	TCTAGTTTGCCAATTC	38	532
666560	4024	4039	22141	22156	ACTAAATTCTAGTTTG	100	533
666561	4035	4050	22152	22167	ACTGAGTACAAACTAA	68	534
666562	4042	4057	22159	22174	ACTGTCCACTGAGTAC	39	535
666563	4049	4064	22166	22181	CAACAGCACTGTCCAC	57	536
666564	4056	4071	22173	22188	AAATCTTCAACAGCAC	55	537
666565	4063	4078	22180	22195	AGTCCTCAAATCTTCA	46	538
666566	4071	4086	22188	22203	CTTTAACAAGTCCTCA	48	539
666567	4078	4093	22195	22210	CAGTGCTCTTTAACAA	63	540
666568	4085	4100	22202	22217	TATGACCCAGTGCTCT	60	541
666569	4093	4108	22210	22225	TTTTTCCATATGACCC	25	542
666570	4107	4122	22224	22239	GGAGACACATACATTT	78	543
666571	4117	4132	22234	22249	AATGCACCTGGGAGAC	38	544
666572	4124	4139	22241	22256	ACCAAGAAATGCACCT	43	545

[0478]

666573	4134	4149	22251	22266	CAAGACATAAACCAAG	49	546
666574	4169	4184	22286	22301	CTTGAGGTTTTCCTAA	60	547
666575	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	20	548
666576	4177	4192	22294	22309	AATTACTGCTTGAGGT	42	549
666577	4185	4200	22302	22317	GAGATATTAATTACTG	37	550
666578	4192	4207	22309	22324	GTTCCAGGAGATATTA	48	551
666579	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	34	552
666580	4206	4221	22323	22338	TGGTTCTCTATAGTGT	29	553
666581	4213	4228	22330	22345	GGTCACTTGGTTCTCT	21	554
666582	4220	4235	22337	22352	ATGAGTCGGTCACTTG	22	555
666583	4221	4236	22338	22353	AATGAGTCGGTCACTT	54	556
666584	4223	4238	22340	22355	TAAATGAGTCGGTCAC	24	557
666585	4225	4240	22342	22357	TGTAAATGAGTCGGTC	31	558
666586	4227	4242	22344	22359	GTTGTAAATGAGTCGG	13	559
666587	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	11	560
666588	4231	4246	22348	22363	TTCAGTTGTAAATGAG	44	561
666589	4237	4252	22354	22369	CTAGGTTTCAGTTGTA	46	562
666590	4244	4259	22361	22376	GGGCTTCCTAGGTTTC	61	563
666591	4272	4287	22389	22404	AACTCTCCTGTTTTCG	58	564
666592	4279	4294	22396	22411	GGCGACTAACTCTCCT	37	565
666593	4286	4301	22403	22418	TCTGTAGGGCGACTAA	35	566
666594	4294	4309	22411	22426	CTGGGTTTTCTGTAGG	52	567
666595	4301	4316	22418	22433	AGTCTAGCTGGGTTTT	37	568
666596	4308	4323	22425	22440	ACCCAATAGTCTAGCT	75	569
666598	4322	4337	22439	22454	TCTTTTTAGTTCATAC	74	570
666599	4330	4345	22447	22462	GCACAGTCTCTTTTTA	64	571
666600	4337	4352	22454	22469	CACCATGGCACAGTCT	21	572
666601	4344	4359	22461	22476	TTTTTCTCACCATGGC	26	573
666602	4365	4380	22482	22497	ATTTCACTGTAGGATT	62	574
666603	4372	4387	22489	22504	GCTGCTCATTTCACTG	59	575
666604	4379	4394	22496	22511	TGTAAGGGCTGCTCAT	51	576
666605	4386	4401	22503	22518	ACAATACTGTAAGGGC	25	577
666607	4407	4422	22524	22539	ACCTACCTGCCCTTGG	72	578
666608	4414	4429	22531	22546	CACTAATACCTACCTG	94	579
666609	4425	4440	22542	22557	GCTTTTTCAAACACTA	32	580

표 10

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1	서열 번호: 1	서열 번호: 2	서열 번호: 2	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호

[0479]

[0480]

	개시 부위	중단 부위	개시 부위	중단 부위			
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	25	195
666610	4434	4449	22551	22566	CAAAGACCAGCTTTTT	50	581
666611	4441	4456	22558	22573	CCTCGCTCAAAGACCA	50	582
666612	4448	4463	22565	22580	TTTATGCCCTCGCTCA	76	583
666613	4455	4470	22572	22587	AGCTGTATTTATGCCC	42	584
666614	4474	4489	22591	22606	TTGTTCCACCCCTGGG	53	585
666615	4483	4498	22600	22615	CTCCCAGAGTTGTTCC	66	586
666616	4491	4506	22608	22623	ACCCAAGACTCCCAGA	55	587
666617	4498	4513	22615	22630	TGCGAGTACCCAAGAC	41	588
666618	4505	4520	22622	22637	CAAGAGGTGCGAGTAC	78	589
666619	4520	4535	22637	22652	GAGCATCAACAAAGCC	42	590
666620	4527	4542	22644	22659	CCTGGCGGAGCATCAA	58	591
666621	4534	4549	22651	22666	TGGCCTTCCTGGCGGA	91	592
666622	4541	4556	22658	22673	ACACAAGTGGCCTTCC	69	593
666623	4575	4590	22692	22707	CTGAATTGTTACTAAA	79	594
666624	4582	4597	22699	22714	ACTGGATCTGAATTGT	43	595
666625	4589	4604	22706	22721	AGTTTACACTGGATCT	26	596
666626	4603	4618	22720	22735	GAGCAATGAACGGAAG	28	597
666627	4612	4627	22729	22744	GTGACTGGAGAGCAAT	26	598
666628	4641	4656	22758	22773	AACTTTCACCTGTGGG	50	599
666629	4669	4684	22786	22801	CCTTAACCAATCCCAA	57	600
666630	4676	4691	22793	22808	ATAAAGACCTTAACCA	73	601
666631	4686	4701	22803	22818	CGTAATACAAATAAAG	97	602
666632	4719	4734	22836	22851	GATGCAGCTGGCCACA	27	603
666633	4731	4746	22848	22863	ACCATTCAGACAGATG	70	604
666634	4738	4753	22855	22870	TTCACGCACCATTCAG	84	605
666635	4745	4760	22862	22877	GAGAGCCTTCACGCAC	77	606
666636	4752	4767	22869	22884	AAGGTCTGAGAGCCTT	83	607
666637	4759	4774	22876	22891	GGTGTGTAAGGTCTGA	59	608
666638	4766	4781	22883	22898	ACAAAATGGTGTGTAA	93	609
666639	4780	4795	22897	22912	GTAAAACATAACTTAC	92	610
666640	4807	4822	22924	22939	TCGAGATCAGTCTCAA	18	611
666641	4814	4829	22931	22946	ACCTGCATCGAGATCA	47	612
666642	4825	4840	22942	22957	CAAGGAGATCCACCTG	121	613
666643	4836	4851	22953	22968	TATCAGGATCTCAAGG	94	614
666644	4843	4858	22960	22975	AACAGGCTATCAGGAT	83	615
666645	4850	4865	22967	22982	TTCCTGTAACAGGCTA	23	616
666646	4866	4881	22983	22998	ACTGACCTTTACTTCA	57	617
666647	4898	4913	23015	23030	CCTCAAAGCTGTGAAA	80	618

666648	4905	4920	23022	23037	GCATGTTCCTCAAAGC	24	619
666649	4912	4927	23029	23044	TTCTTATGCATGTTCC	20	620
666650	4919	4934	23036	23051	GCTACATTTCTTATGC	80	621
666651	4927	4942	23044	23059	CTACTTCAGCTACATT	53	622
666652	4934	4949	23051	23066	GTCCCCTCTACTTCAG	59	623
666653	4949	4964	23066	23081	TGGCCCTTCTCTCACG	89	624
666654	4956	4971	23073	23088	GCCGGCCTGGCCCTTC	114	625
666655	4963	4978	23080	23095	TTGGCCTGCCGGCCTG	96	626
666656	4970	4985	23087	23102	AGGAGGGTTGGCCTGC	96	627
666657	4977	4992	23094	23109	CCATTGGAGGAGGGTT	68	628
666658	4982	4997	23099	23114	AATTTCCATTGGAGGA	67	629
666659	4984	4999	23101	23116	GGAATTTCCATTGGAG	56	630
666660	4986	5001	23103	23118	CGGGAATTTCCATTGG	50	631
666661	4988	5003	23105	23120	CACGGGAATTTCCATT	29	632
666662	4990	5005	23107	23122	AACACGGGAATTTCCA	27	633
666663	4992	5007	23109	23124	GCAACACGGGAATTTC	26	634
666664	5005	5020	23122	23137	GTCTCAGTTTGAAGCA	26	635
666665	5012	5027	23129	23144	CCCATCTGTCTCAGTT	34	636
666666	5019	5034	23136	23151	GTTAAGTCCCATCTGT	60	637
666667	5026	5041	23143	23158	ATTGCCTGTTAAGTCC	27	638
666668	5086	5101	23203	23218	GGCAGTTCTTTCAGCA	63	639
666669	5093	5108	23210	23225	ACCTGCTGGCAGTTCT	39	640
666670	5100	5115	23217	23232	GGGTCCTACCTGCTGG	64	641
666671	5124	5139	23241	23256	CAAGCTTTCATTTGGG	26	642
666672	5131	5146	23248	23263	GGAAATTCAAGCTTTC	36	643
666673	5147	5162	23264	23279	ACGCAGAGCCAGTAGG	50	644
666674	5149	5164	23266	23281	AAACGCAGAGCCAGTA	63	645
666675	5151	5166	23268	23283	CAAAACGCAGAGCCAG	42	646
666676	5171	5186	23288	23303	TCCTTTCCTACAGATC	67	647
666677	5179	5194	23296	23311	GTGAAGCATCCTTTCC	37	648
666678	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	11	649
666679	5193	5208	23310	23325	ATCTACCTCAGTTTGT	58	650
666680	5200	5215	23317	23332	TAGCATTATCTACCTC	34	651
666681	5207	5222	23324	23339	GACAGCATAGCATTAT	23	652
666682	5214	5229	23331	23346	TACCAACGACAGCATA	39	653
666683	5221	5236	23338	23353	TGATGTATACCAACGA	13	654
666684	5246	5261	23363	23378	GCAGAGCAATTTACAT	34	655
666685	5253	5268	23370	23385	TTGCTTTGCAGAGCAA	72	656

표 11

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

[0481]

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	15	195
666688	N/A	N/A	18773	18788	CTTAAGCTAAACTCCT	73	657
666689	N/A	N/A	18780	18795	ATGACGACTTAAGCTA	38	658
666690	N/A	N/A	18803	18818	ATATTAGAGACTGTAT	75	659
666691	N/A	N/A	18817	18832	CTCCATCAATCATGAT	67	660
666692	N/A	N/A	18824	18839	GAATGCTCTCCATCAA	55	661
666693	N/A	N/A	18831	18846	GCAAGCTGAATGCTCT	47	662
666694	N/A	N/A	18838	18853	ATCTAAGGCAAGCTGA	63	663
666695	N/A	N/A	18845	18860	TTACAGCATCTAAGGC	79	664
666696	N/A	N/A	18866	18881	AATGTTCAGCTTTTCC	37	665
666697	N/A	N/A	18873	18888	ACGCCTTAATGTTCAG	23	666
666699	N/A	N/A	22817	22832	GACTTCGGGAGATACG	86	667
666700	N/A	N/A	22824	22839	CACAGAGGACTTCGGG	51	668
666701	N/A	N/A	3917	3932	CCCTTCCCGCTCCGAA	84	669
666702	N/A	N/A	4018	4033	AGGCTCGGGCAGAGCC	99	670
666703	N/A	N/A	4254	4269	GAGCACCGCGCCGGAG	93	671
666704	N/A	N/A	4288	4303	ATGTGGAGCTCCTCCT	80	672
666705	N/A	N/A	4546	4561	GCCCCGAATAGGACCC	79	673
666706	N/A	N/A	4593	4608	CCGGGTTCCTCCACCC	91	674
666707	N/A	N/A	4653	4668	CCTGGCGGCCTCCACG	131	675
666709	N/A	N/A	4856	4871	AGGCTCCTACCCGCCT	94	676
666710	N/A	N/A	4965	4980	TGCCGTGTCAGGGTCG	89	677
666711	N/A	N/A	4993	5008	GAGTCTTTGAGGCTGC	66	678
666712	N/A	N/A	5759	5774	ACAGGCGCGGACGCAC	80	679
666713	N/A	N/A	5867	5882	CGAGAAGAGAGGCTGA	93	680
666714	N/A	N/A	6304	6319	GACACATTTTCTGGGT	36	681
666715	N/A	N/A	7071	7086	GATGCTCAGAATGAAG	57	682
666716	N/A	N/A	7190	7205	CTATGCTGAACCCCAC	99	683
666717	N/A	N/A	7197	7212	AATTCTCCTATGCTGA	87	684
666718	N/A	N/A	7380	7395	AGTGATGAGATATTCC	41	685
666719	N/A	N/A	7519	7534	TCCAGATGCAGATTCC	54	686
666720	N/A	N/A	7536	7551	TCACCTGAAGGATTTG	75	687
666721	N/A	N/A	7731	7746	ATGCATAACACGGTGT	55	688
666722	N/A	N/A	7963	7978	ACACAGCCTCGCCCTC	80	689
666723	N/A	N/A	8094	8109	AGCACCGTGTGGAAAG	43	690
666724	N/A	N/A	8126	8141	ACCCTCCCCAACTTAA	90	691
666725	N/A	N/A	8336	8351	CTGGCACCAAAAGTAC	82	692

[0482]

666726	N/A	N/A	8539	8554	ACTGGCATTGAGACGG	21	693
			8747	8762			
			8851	8866			
			8903	8918			
			9059	9074			
666727	N/A	N/A	8540	8555	CACTGGCATTGAGACG	24	694
			8748	8763			
			8852	8867			
			8904	8919			
			9060	9075			
666728	N/A	N/A	8541	8556	GCACTGGCATTGAGAC	27	695
			8749	8764			
			8853	8868			
			8905	8920			
			9061	9076			
666729	N/A	N/A	8543	8558	AAGCACTGGCATTGAG	58	696
			8751	8766			
			8855	8870			
			8907	8922			
			9063	9078			
666730	N/A	N/A	8544	8559	GAAGCACTGGCATTGA	45	697
			8752	8767			
			8856	8871			
			8908	8923			
			9064	9079			
666731	N/A	N/A	8545	8560	AGAAGCACTGGCATTG	55	698
			9065	9080			
666732	N/A	N/A	8548	8563	ATAAGAAGCACTGGCA	49	699
			8704	8719			
			8808	8823			
			8964	8979			
			9068	9083			
666733	N/A	N/A	8549	8564	GATAAGAAGCACTGGC	37	700
			8705	8720			
			8809	8824			
			8965	8980			
			9069	9084			
666734	N/A	N/A	8551	8566	GAGATAAGAAGCACTG	56	701
			8707	8722			
			8811	8826			
			8967	8982			
			9071	9086			

[0483]

666735	N/A	N/A	8553	8568	CTGAGATAAGAAGCAC	63	702
			8709	8724			
			8813	8828			
			8969	8984			
			9073	9088			
666737	N/A	N/A	8574	8589	GGTAAAGGAGTGCAGG	54	703
			8626	8641			
			8678	8693			
			8730	8745			
			8834	8849			
			8886	8901			
			8938	8953			
			8990	9005			
			9042	9057			
666738	N/A	N/A	8591	8606	ACTGGCATCGAGACGG	21	704
			8643	8658			
			8695	8710			
			8799	8814			
			8955	8970			
			9007	9022			
666739	N/A	N/A	8592	8607	CACTGGCATCGAGACG	39	705
			8644	8659			
			8696	8711			
			8800	8815			
			8956	8971			
			9008	9023			
666740	N/A	N/A	8594	8609	AGCACTGGCATCGAGA	41	706
			8646	8661			
			8698	8713			
			8802	8817			
			8958	8973			
			9010	9025			
666741	N/A	N/A	8595	8610	AAGCACTGGCATCGAG	73	707
			8647	8662			
			8699	8714			
			8803	8818			
			8959	8974			
			9011	9026			
666742	N/A	N/A	8597	8612	GGAAGCACTGGCATCG	45	708
			8649	8664			
			9013	9028			
666743	N/A	N/A	8600	8615	ATAGGAAGCACTGGCA	58	709

[0484]

			8652	8667			
			8756	8771			
			8860	8875			
			8912	8927			
			9016	9031			
666744	N/A	N/A	8601	8616	GATAGGAAGCACTGGC	38	710
			8653	8668			
			8757	8772			
			8861	8876			
			8913	8928			
			9017	9032			
666745	N/A	N/A	8602	8617	AGATAGGAAGCACTGG	54	711
			8654	8669			
			8758	8773			
			8862	8877			
			8914	8929			
			9018	9033			
666746	N/A	N/A	8603	8618	GAGATAGGAAGCACTG	52	712
			8655	8670			
			8759	8774			
			8863	8878			
			8915	8930			
			9019	9034			
666747	N/A	N/A	8604	8619	TGAGATAGGAAGCACT	62	713
			8656	8671			
			8760	8775			
			8864	8879			
			8916	8931			
			9020	9035			
666748	N/A	N/A	8605	8620	CTGAGATAGGAAGCAC	74	714
			8657	8672			
			8761	8776			
			8865	8880			
			8917	8932			
			9021	9036			
666749	N/A	N/A	9410	9425	GGATGCCACCATCCCA	105	715
666750	N/A	N/A	9490	9505	GGAGTGATCTCTGTGG	32	716
666751	N/A	N/A	9708	9723	GTAGGTAGGCACCTGT	25	717
666752	N/A	N/A	9796	9811	GAGGGAGCTCATTTTG	76	718
666753	N/A	N/A	9960	9975	AAAGGCCAAATTGCAA	48	719
666754	N/A	N/A	9997	10012	CTGCAGCCAAGGATAA	52	720
666818	N/A	N/A	3925	3940	GGCGCGCTCCCTTCCC	90	721

[0485]

666819	N/A	N/A	4685	4700	CCCTTCCCCGCGACTC	81	722
666820	N/A	N/A	4717	4732	TTGCCTTCGCTCACTC	78	723
666821	N/A	N/A	5757	5772	AGGCGCGGACGCACGG	69	724
666822	N/A	N/A	6997	7012	CTACCTTTTTTGGCTC	83	725
666823	N/A	N/A	7585	7600	TGCCTTGTGACATAAA	55	726
666824	N/A	N/A	8151	8166	ATATTCCAACAGGCGG	47	727
666825	N/A	N/A	8437	8452	TGAACCCTTCATCAGA	52	728
666826	N/A	N/A	9313	9328	AGACCAGGATTCGCCA	67	729

표 12

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	23	195
666755	N/A	N/A	10003	10018	CACTACCTGCAGCCAA	69	730
666756	N/A	N/A	10020	10035	AGAGTGGTACACCTCT	78	731
666757	N/A	N/A	10256	10271	GTCTCTACCTACTCCA	59	732
666758	N/A	N/A	10308	10323	AACACCTGATCTTGCT	110	733
666759	N/A	N/A	10366	10381	ACCATGTTCCTGAAGA	56	734
666760	N/A	N/A	10660	10675	CTCTTGTGAGGCAAAG	52	735
666761	N/A	N/A	10712	10727	GCGCCCAATCACCTTC	97	736
666762	N/A	N/A	11002	11017	ATCGAATCTGCCCAAA	74	737
666763	N/A	N/A	11010	11025	AAAGTCCCATCGAATC	87	738
666764	N/A	N/A	11024	11039	CAAAGCAAGTGTCTAA	77	739
666765	N/A	N/A	11070	11085	CTCACACACAGGATGT	82	740
666767	N/A	N/A	11344	11359	GAGGAGGAGGACTTAT	49	741
666768	N/A	N/A	11408	11423	TATTACTCTTAGGCAC	56	742
666769	N/A	N/A	11545	11560	GTGCCTTCTTTATAGT	51	743
666770	N/A	N/A	11551	11566	CTAGAGGTGCCTTCTT	74	744
666771	N/A	N/A	11682	11697	TGCCAGAGGGCAAGAT	98	745
666772	N/A	N/A	11975	11990	GCTGTTTATTTCCTAC	34	746
666773	N/A	N/A	11988	12003	CGAGATATAAATAGCT	42	747
666774	N/A	N/A	11990	12005	GCCGAGATATAAATAG	60	748
666775	N/A	N/A	12032	12047	GCAGGTTTCATTTCAT	56	749
666776	N/A	N/A	12034	12049	GGGCAGGTTTCATTTC	68	750
666777	N/A	N/A	12067	12082	AGAGTGGGTGTTGGCC	75	751
666779	N/A	N/A	12274	12289	ATGGAACCCCAAAATC	76	752
666780	N/A	N/A	12292	12307	GCTGCCACTGGTAACT	74	753

[0486]

666781	N/A	N/A	12374	12389	TCGCCCATGAGTTGAA	61	754
666782	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	39	755
666783	N/A	N/A	12865	12880	TCGGTCCACATACCTG	61	756
666784	N/A	N/A	13199	13214	CTTGGAGAAGTCCCGT	61	757
666785	N/A	N/A	13330	13345	CCTGTGGTGGAACTCT	73	758
666786	N/A	N/A	14020	14035	AAGAGGCGACTGCTGA	65	759
666787	N/A	N/A	14028	14043	ACTGTTTTAAGAGGCG	30	760
666788	N/A	N/A	14046	14061	ATAGTGCAATGAAATG	64	761
666789	N/A	N/A	14094	14109	GGGAACCTGAAAAGAG	79	762
666790	N/A	N/A	14338	14353	GAGGTTCGCTGAATTG	70	763
666791	N/A	N/A	14687	14702	ATCTGGATGAGCTTAC	62	764
666792	N/A	N/A	14732	14747	AGCTTAGTTATCTGGG	41	765
666793	N/A	N/A	15213	15228	GAACACCATGCCCAAC	93	766
666794	N/A	N/A	15304	15319	GAGCTCTTCCAGATCC	95	767
666795	N/A	N/A	15596	15611	TAGTCGCGCAAGTCTA	108	768
666796	N/A	N/A	15777	15792	ATCCTTAATTATGCAG	61	769
666797	N/A	N/A	15790	15805	GTGTTTGGTGGGAATC	54	770
666798	N/A	N/A	15985	16000	CTAACTTACAGGACTA	69	771
666799	N/A	N/A	16059	16074	TAGTGCTGTGCAGACC	68	772
666800	N/A	N/A	16069	16084	GGGCTGTCCCTAGTGC	109	773
666801	N/A	N/A	16171	16186	AATGTCACGCCCGCAA	81	774
666802	N/A	N/A	16340	16355	GGCCTCCCGCTTGTGG	118	775
666803	N/A	N/A	16383	16398	GAACAGTAACTTGACT	96	776
666804	N/A	N/A	16419	16434	AACTCTGAGTAGACTT	72	777
666805	N/A	N/A	16471	16486	GAGCACCAGCCATCGG	77	778
666806	N/A	N/A	16649	16664	GACCAATTTATGCCAT	62	779
666807	N/A	N/A	16664	16679	CACGCAATGGCAAAAG	81	780
666808	N/A	N/A	16824	16839	TCCTTTGGGTGCTTTC	68	781
666809	N/A	N/A	16888	16903	CTCTTACTCCGCTGAG	105	782
666810	N/A	N/A	16953	16968	ACACACCAGGTTAAAC	88	783
666811	N/A	N/A	17135	17150	AGTGTAACTGAGGACT	107	784
666812	N/A	N/A	17740	17755	TGTTACTTGCCACAGT	61	785
666813	N/A	N/A	17916	17931	ATGCAAGCCCGTTAAT	96	786
666814	N/A	N/A	17966	17981	ATGAGAACTTTGATGT	85	787
666815	N/A	N/A	18136	18151	AAGTCAATCACTGGAG	39	788
666816	N/A	N/A	18196	18211	TTAGCAATTCCTGTTG	80	789
666817	N/A	N/A	18938	18953	GCTAACTGGCCTCAAA	91	790
666827	N/A	N/A	10288	10303	CTTCATTTACTGTTAC	69	791
666828	N/A	N/A	10484	10499	CAACAGAGCTGAGAGT	80	792
666829	N/A	N/A	11844	11859	CTCACGAGCACCTCAG	58	793
666830	N/A	N/A	13244	13259	CTTGTCTCCCCCAGAG	97	794
666831	N/A	N/A	13798	13813	CCACCTCCATTCTAAC	115	795

[0487]

666832	N/A	N/A	14081	14096	GAGCCGCCACATCAGC	77	796
666833	N/A	N/A	14193	14208	CCACCCTCCGTCTCAC	67	797
666834	N/A	N/A	14242	14257	TATAGCACTCTCCTAT	98	798
666836	N/A	N/A	16203	16218	CAAGACAAATCTTCTG	87	799
666837	N/A	N/A	16641	16656	TATGCCATGGACAAGT	81	800
666838	N/A	N/A	16948	16963	CCAGGTTAAACAGGAA	94	801
666839	N/A	N/A	19232	19247	GACTTAATTCTGGGTT	65	802
666840	N/A	N/A	19412	19427	ACTGAGATATCCTGCA	81	803

[0488]

[0489] **실시예 5: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머의 효과**

[0490] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0491] 20,000 세포/웰의 밀도로 배양된 SK-MEL-28 세포는 미처리된 대조군에 대하여 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴

클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0492] 표 13 내지 24에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3-10-3 cEt 갭머이다. 갭머는 16개의 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 10개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 3개의 cEt 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고: kkkddddddddddkkk; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'k'는 cEt 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0493] 아래 표 13 내지 24에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 13

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	24	195
881075	2	17	3741	3756	AACTGAGAGTGCGAGG	99	804
881099	342	357	6821	6836	AAACAGTGCCCAAGCC	75	805
881122	624	639	9114	9129	CATCATGTAGTTGTGA	59	806
881169	1192	1207	13745	13760	TGTCAAAGAGCTTGCA	89	807
881193	1416	1431	19533	19548	GCTGATGTGTTCTGGT	21	808
881217	1740	1755	19857	19872	CAGTAAGAGGGCAGTC	50	809
881241	1927	1942	20044	20059	CATCACTTGGTCAATT	71	810
881265	2042	2057	20159	20174	CCTACAAGCAGTCATC	46	811
881289	2194	2209	20311	20326	CTACAGGCACGGCTTC	48	812
881313	2385	2400	20502	20517	TACTAGATTGTAGGAC	73	813
881337	2512	2527	20629	20644	CAACAGTTCAAGTATT	65	814
881361	2665	2680	20782	20797	TTCCAGTGGTGGGTCC	71	815
881385	2826	2841	20943	20958	CAAGTGGAGGTCTTTG	33	816
881409	2911	2926	21028	21043	ATGAGAAACGGCCTGG	36	817
881433	3047	3062	21164	21179	AATGTAGGGATACAGC	38	818
881457	3273	3288	21390	21405	AATAAACACCCCTTCT	79	819
881481	3419	3434	21536	21551	CTCCACAGCAAGGCCT	49	820
881505	3507	3522	21624	21639	GTTCACGAAACACAGT	37	821
881528	3625	3640	21742	21757	CAAAGAGGGTCACAGG	37	822
881552	3903	3918	22020	22035	CCCTAGGTCATACCCT	43	823
881576	4052	4067	22169	22184	CTTCAACAGCACTGTC	44	824
881595	4285	4300	22402	22417	CTGTAGGGCGACTAAC	51	825
881619	4412	4427	22529	22544	CTAATACCTACCTGCC	53	826
881643	4545	4560	22662	22677	GCACACACAAGTGGCC	36	827
881667	4602	4617	22719	22734	AGCAATGAACGGAAGT	20	828
881691	4839	4854	22956	22971	GGCTATCAGGATCTCA	55	829
881715	5030	5045	23147	23162	CCCCATTGCCTGTTAA	80	830
881739	5206	5221	23323	23338	ACAGCATAGCATTATC	36	831
881763	N/A	N/A	18778	18793	GACGACTTAAGCTAAA	38	832
881787	N/A	N/A	18847	18862	ATTTACAGCATCTAAG	53	833
881809	N/A	N/A	4075	4090	GCTCATCCCGTCCAGC	85	834
881832	N/A	N/A	4402	4417	GGAGAGCGGAGGCGGG	79	835
881855	N/A	N/A	4644	4659	CTCCACGCGCGGAGGA	101	836

[0494]

[0495]

881879	N/A	N/A	5038	5053	GGGCACCCCGCCCCGA	99	837
881903	N/A	N/A	5660	5675	GCACGGACGAACGCGC	77	838
881925	N/A	N/A	5777	5792	ACGAAAACAGCCGCCG	86	839
881947	N/A	N/A	6136	6151	GAGCAAATTGAGACCA	45	840
881971	N/A	N/A	6415	6430	GCGCATAGGTCCTTCA	37	841
881993	N/A	N/A	7155	7170	CCACATAACTCAGGCA	30	842
882017	N/A	N/A	7376	7391	ATGAGATATTCCTCTC	68	843
882041	N/A	N/A	7696	7711	CAGCAACTCCCTTGGG	77	844
882065	N/A	N/A	8145	8160	CAACAGGCGGACACGC	58	845
882088	N/A	N/A	8385	8400	ATGGAGATACTTGTAC	38	846
882112	N/A	N/A	8554	8569	GCTGAGATAAGAAGCA	68	847
			8710	8725			
			8814	8829			
			8970	8985			
			9074	9089			
882135	N/A	N/A	9362	9377	GCACACGCAGCCTCTA	95	848
882158	N/A	N/A	9606	9621	CCACTATTCGAGAGAA	43	849
882182	N/A	N/A	9981	9996	CCTGAACATGACTGGG	62	850
882205	N/A	N/A	10162	10177	GAATTTCAGGAGCTAG	39	851
882229	N/A	N/A	10314	10329	GCACAGAACACCTGAT	44	852
882253	N/A	N/A	10616	10631	AGCTGATGGAGAAACG	90	853
882277	N/A	N/A	11088	11103	CTAAATCACCCTGGTC	53	854
882301	N/A	N/A	11366	11381	GAACTAATGTCCCCAG	39	855
882325	N/A	N/A	11666	11681	GAGAATTCCAAACCTT	24	856
882349	N/A	N/A	11940	11955	GTCTTAGGTGTTCAAG	44	857
882373	N/A	N/A	12157	12172	CAGCAGGTTTTGAGAC	80	858
882397	N/A	N/A	12512	12527	CATGTAAAGTCTGCTG	42	859
882420	N/A	N/A	12893	12908	ATATAACGGTGTTTCA	42	860
882443	N/A	N/A	13175	13190	ACCCATTTAATCTGTC	43	861
882465	N/A	N/A	13791	13806	CATTCTAACAGATAAC	102	862
882487	N/A	N/A	14150	14165	ACACACCTGACAACCA	64	863
882510	N/A	N/A	14374	14389	GCATGACAGGGCGAGG	57	864
882533	N/A	N/A	14708	14723	TGCTTTGGGCACCAAA	48	865
882557	N/A	N/A	15460	15475	GCCCAGCAAGAGGCAC	93	866
882580	N/A	N/A	15804	15819	TAGATAACATGAGAGT	50	867
882603	N/A	N/A	15925	15940	CAAATGACTTAGTCAG	45	868
882627	N/A	N/A	16168	16183	GTCACGCCCGCAAAAG	61	869
882650	N/A	N/A	16388	16403	GGATGGAACAGTAACT	48	870
882674	N/A	N/A	16667	16682	AGTCACGCAATGGCAA	50	871
882698	N/A	N/A	16900	16915	GAGGAATGAGCACTCT	74	872
882722	N/A	N/A	17238	17253	GGTTACGCTTATTTTT	36	873
882746	N/A	N/A	17493	17508	GCTAGATAGCATTCTT	44	874

882770	N/A	N/A	17733	17748	TGCCACAGTTGAACCC	50	875
882794	N/A	N/A	17987	18002	TAGCATCAGAGCTAGA	51	876
882817	N/A	N/A	18582	18597	CTGGATTGATGTGATA	57	877
882841	N/A	N/A	18961	18976	ACTACTATTGTGGAAA	82	878
882864	N/A	N/A	19234	19249	GTGACTTAATTCTGGG	49	879

표 14

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	14	195
881076	6	21	3745	3760	GTGAAACTGAGAGTGC	120	880
881100	343	358	6822	6837	TAAACAGTGCCCAAGC	59	881
881123	682	697	9172	9187	GGATTTCCGGGTGTGG	39	882
881170	1206	1221	13759	13774	CAAGAACTGCTGTGTG	105	883
881194	1432	1447	19549	19564	GGTAATCTTCTGGATT	70	884
881218	1741	1756	19858	19873	ACAGTAAGAGGGCAGT	16	885
881242	1930	1945	20047	20062	ACACATCACTTGGTCA	22	886
881266	2043	2058	20160	20175	ACCTACAAGCAGTCAT	54	887
881290	2195	2210	20312	20327	GCTACAGGCACGGCTT	16	888
881314	2387	2402	20504	20519	ATTACTAGATTGTAGG	50	889
881338	2515	2530	20632	20647	GGGCAACAGTTCAAGT	64	890
881362	2686	2701	20803	20818	CCGTAGTCAGCTCCAT	27	891
881386	2828	2843	20945	20960	AGCAAGTGGAGGTCTT	37	892
881410	2912	2927	21029	21044	TATGAGAAACGGCCTG	55	893
881434	3048	3063	21165	21180	TAATGTAGGGATACAG	22	894
881458	3275	3290	21392	21407	AGAATAAACACCCCTT	26	895
881482	3429	3444	21546	21561	GGCAGTGGAGCTCCAC	27	896
881506	3510	3525	21627	21642	GCAGTTCACGAAACAC	20	897
881529	3628	3643	21745	21760	CAGCAAAGAGGGTCAC	39	898
881553	3904	3919	22021	22036	TCCCTAGGTCATACCC	42	899
881577	4058	4073	22175	22190	TCAAATCTTCAACAGC	24	900
881596	4300	4315	22417	22432	GTCTAGCTGGGTTTTC	37	901
881620	4413	4428	22530	22545	ACTAATACCTACCTGC	52	902
881644	4547	4562	22664	22679	ACGCACACACAAGTGG	41	903
881668	4608	4623	22725	22740	CTGGAGAGCAATGAAC	33	904
881692	4844	4859	22961	22976	TAACAGGCTATCAGGA	74	905
881716	5040	5055	23157	23172	GGGAAGTGGACCCCAT	91	906

[0496]

[0497]

881740	5208	5223	23325	23340	CGACAGCATAGCATTA	25	907
881764	N/A	N/A	18782	18797	ATATGACGACTTAAGC	62	908
881788	N/A	N/A	18849	18864	GAATTTACAGCATCTA	24	909
881810	N/A	N/A	4084	4099	GTCCGGTTAGCTCATC	55	910
881833	N/A	N/A	4403	4418	GGGAGAGCGGAGGCGG	78	911
881856	N/A	N/A	4703	4718	TCCCAACCCGCTTCTC	86	912
881880	N/A	N/A	5056	5071	CACGAGGCACCGCACT	113	913
881904	N/A	N/A	5664	5679	GAACGCACGGACGAAC	82	914
881926	N/A	N/A	5778	5793	GACGAAAACAGCCGCC	38	915
881948	N/A	N/A	6141	6156	TCTGAGAGCAAATTGA	71	916
881994	N/A	N/A	7157	7172	ACCCACATAACTCAGG	69	917
882018	N/A	N/A	7384	7399	GCATAGTGATGAGATA	41	918
882042	N/A	N/A	7717	7732	GTTGACAAATAAGGTA	40	919
882066	N/A	N/A	8146	8161	CCAACAGGCGGACACG	17	920
882089	N/A	N/A	8391	8406	AGGACAATGGAGATAC	28	921
882113	N/A	N/A	8566	8581	AGTGCAGGAGAGGCTG	64	922
			8618	8633			
			8670	8685			
			8722	8737			
			8774	8789			
			8826	8841			
			8878	8893			
			8930	8945			
			8982	8997			
			9034	9049			
			9086	9101			
882136	N/A	N/A	9386	9401	AGAAAACCCCCCTCTC	77	923
882159	N/A	N/A	9608	9623	CACCACTATTCGAGAG	52	924
882183	N/A	N/A	9986	10001	GATAACCTGAACATGA	83	925
882206	N/A	N/A	10172	10187	ACGCAAGTCTGAATTT	35	926
882230	N/A	N/A	10352	10367	GACAATGTTGTATGAA	28	927
882254	N/A	N/A	10634	10649	GACCAACTGGAAAACC	44	928
882278	N/A	N/A	11089	11104	CCTAAATCACCCTGGT	73	929
882302	N/A	N/A	11368	11383	CAGAACTAATGTCCCC	31	930
882326	N/A	N/A	11669	11684	GATGAGAATTCCAAAC	16	931
882350	N/A	N/A	11950	11965	ACCCACACAAGTCTTA	104	932
882374	N/A	N/A	12161	12176	TCAACAGCAGGTTTTG	59	933
882398	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	14	934
882421	N/A	N/A	12896	12911	AAAATATAACGGTGTT	69	935
882444	N/A	N/A	13196	13211	GGAGAAGTCCCGTGGA	41	936
882466	N/A	N/A	13881	13896	CGCCGAAGTCAACAGG	56	937
882488	N/A	N/A	14160	14175	CATGAGGGTGACACAC	53	938

882511	N/A	N/A	14376	14391	CAGCATGACAGGGCGA	44	939
882534	N/A	N/A	14716	14731	GACATATTTGCTTTGG	42	940
882558	N/A	N/A	15497	15512	AGCTTAGTCACCACGG	33	941
882581	N/A	N/A	15805	15820	CTAGATAACATGAGAG	47	942
882604	N/A	N/A	15926	15941	CCAAATGACTTAGTCA	49	943
882628	N/A	N/A	16177	16192	CAATAAAATGTCACGC	53	944
882651	N/A	N/A	16390	16405	AGGGATGGAACAGTAA	53	945
882675	N/A	N/A	16691	16706	CGGGAGATAAAGAACA	69	946
882699	N/A	N/A	16905	16920	TGCAAGAGGAATGAGC	16	947
882723	N/A	N/A	17239	17254	GGGTTACGCTTATTTT	35	948
882747	N/A	N/A	17508	17523	AATGAAGATCCACTAG	39	949
882771	N/A	N/A	17746	17761	TTTTAGTGTTACTTGC	68	950
882795	N/A	N/A	17990	18005	AAATAGCATCAGAGCT	87	951
882818	N/A	N/A	18584	18599	AACTGGATTGATGTGA	23	952
882842	N/A	N/A	18964	18979	AAAACTACTATTGTGG	86	953
882865	N/A	N/A	19240	19255	GCCAAAGTGACTTAAT	30	954
882898	N/A	N/A	6422	6437	AAGAATGGCGCATAGG	19	955

표 15

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	45	195
881077	7	22	3746	3761	GGTGAAACTGAGAGTG	92	956
881101	344	359	6823	6838	TTAAACAGTGCCCAAG	79	957
881124	689	704	9179	9194	TGGTACGGGATTTCCG	63	958
881171	1207	1222	13760	13775	ACAAGAACTGCTGTGT	93	959
881195	1433	1448	19550	19565	TGGTAATCTTCTGGAT	76	960
881219	1744	1759	19861	19876	AAAACAGTAAGAGGGC	61	961
881243	1934	1949	20051	20066	GTAAACACATCACTTG	49	962
881267	2044	2059	20161	20176	TACCTACAAGCAGTCA	44	963
881291	2196	2211	20313	20328	GGCTACAGGCACGGCT	58	964
881315	2388	2403	20505	20520	CATTACTAGATTGTAG	91	965
881339	2520	2535	20637	20652	CAGAAGGGCAACAGTT	62	966
881363	2701	2716	20818	20833	ACTGAGTGTGCAGTTC	64	967
881387	2829	2844	20946	20961	AAGCAAGTGGAGGTCT	49	968
881411	2913	2928	21030	21045	GTATGAGAAACGGCCT	41	969
881435	3049	3064	21166	21181	GTAATGTAGGGATACA	52	970

[0498]

[0499]

881459	3277	3292	21394	21409	GAAGAATAAACACCCC	48	971
881483	3430	3445	21547	21562	TGGCAGTGGAGCTCCA	54	972
881507	3517	3532	21634	21649	CATCACTGCAGTTCAC	53	973
881530	3631	3646	21748	21763	CTTCAGCAAAGAGGGT	41	974
881554	3918	3933	22035	22050	CATAGCTAGTTCATTC	65	975
881578	4089	4104	22206	22221	TCCATATGACCCAGTG	34	976
881597	4305	4320	22422	22437	CAATAGTCTAGCTGGG	37	977
881621	4418	4433	22535	22550	CAAACACTAATACCTA	69	978
881645	4556	4571	22673	22688	GTAACTGACACGCACA	49	979
881669	4618	4633	22735	22750	GGGCATGTGACTGGAG	50	980
881693	4845	4860	22962	22977	GTAACAGGCTATCAGG	55	981
881717	5152	5167	23269	23284	GCAAAACGCAGAGCCA	43	982
881741	5209	5224	23326	23341	ACGACAGCATAGCATT	33	983
881765	N/A	N/A	18783	18798	TATATGACGACTTAAG	70	984
881789	N/A	N/A	18853	18868	TCCTGAATTTACAGCA	52	985
881834	N/A	N/A	4404	4419	CGGGAGAGCGGAGGCG	100	986
881857	N/A	N/A	4740	4755	CCGCACTCACTCGCAG	92	987
881881	N/A	N/A	5057	5072	CCACGAGGCACCGCAC	119	988
881905	N/A	N/A	5668	5683	ACGAGAACGCACGGAC	60	989
881927	N/A	N/A	5779	5794	AGACGAAAACAGCCGC	75	990
881949	N/A	N/A	6209	6224	ACTAAGGACAGCTGTG	85	991
881972	N/A	N/A	6424	6439	GAAAGAATGGCGCATA	51	992
881995	N/A	N/A	7168	7183	TTCAACTTGTGACCCA	51	993
882019	N/A	N/A	7385	7400	TGCATAGTGATGAGAT	63	994
882043	N/A	N/A	7726	7741	TAACACGGTGTTGACA	65	995
882067	N/A	N/A	8147	8162	TCCAACAGGCGGACAC	71	996
882090	N/A	N/A	8399	8414	GATCATAAAGGACAAT	70	997
882114	N/A	N/A	8570	8585	AAGGAGTGCAGGAGAG	87	998
			8622	8637			
			8674	8689			
			8726	8741			
			8778	8793			
			8830	8845			
			8882	8897			
			8934	8949			
			8986	9001			
			9038	9053			
			9090	9105			
882137	N/A	N/A	9387	9402	GAGAAAACCCCCCTCT	83	999
882160	N/A	N/A	9611	9626	ACACACCACTATTCGA	65	1000
882184	N/A	N/A	9990	10005	CAAGGATAACCTGAAC	74	1001
882207	N/A	N/A	10179	10194	GCAGTAAACGCAAGTC	46	1002

882231	N/A	N/A	10357	10372	CTGAAGACAATGTTGT	45	1003
882255	N/A	N/A	10672	10687	TAGCAGGGCACGCTCT	69	1004
882279	N/A	N/A	11090	11105	TCCTAAATCACCCTGG	79	1005
882303	N/A	N/A	11370	11385	ACCAGAACTAATGTCC	68	1006
882327	N/A	N/A	11674	11689	GGCAAGATGAGAATTC	75	1007
882351	N/A	N/A	11987	12002	GAGATATAAATAGCTG	49	1008
882375	N/A	N/A	12175	12190	AACTATCTTATTCCTC	70	1009
882422	N/A	N/A	12897	12912	AAAAATATAACGGTGT	76	1010
882445	N/A	N/A	13203	13218	AACACTTGGAGAAGTC	57	1011
882467	N/A	N/A	13904	13919	AGTCAAGCCCCAAGCC	87	1012
882489	N/A	N/A	14161	14176	GCATGAGGGTGACACA	58	1013
882512	N/A	N/A	14432	14447	TCCCACGCGGGAGGCT	99	1014
882535	N/A	N/A	14717	14732	GGACATATTTGCTTTG	68	1015
882559	N/A	N/A	15501	15516	TTCCAGCTTAGTCACC	63	1016
882582	N/A	N/A	15806	15821	CCTAGATAACATGAGA	74	1017
882605	N/A	N/A	15927	15942	CCCAAATGACTTAGTC	68	1018
882629	N/A	N/A	16178	16193	ACAATAAAATGTCACG	71	1019
882652	N/A	N/A	16394	16409	CTCCAGGGATGGAACA	81	1020
882676	N/A	N/A	16705	16720	GACCACAGTGAAGTCG	86	1021
882700	N/A	N/A	16926	16941	GCTTACTGTGATTCTG	66	1022
882724	N/A	N/A	17241	17256	AAGGGTTACGCTTATT	48	1023
882748	N/A	N/A	17545	17560	ATGGATAGTTTCTCAT	75	1024
882772	N/A	N/A	17760	17775	TCCTAACCCTACCCTT	70	1025
882796	N/A	N/A	17991	18006	GAAATAGCATCAGAGC	55	1026
882819	N/A	N/A	18601	18616	ATCCATGTCAACTTTA	41	1027
882843	N/A	N/A	18965	18980	CAAAACTACTATTGTG	77	1028
882866	N/A	N/A	19241	19256	AGCCAAAGTGACTTAA	42	1029
882892	N/A	N/A	4089	4104	CGACAGTCCGGTTAGC	89	1030
882904	N/A	N/A	12597	12612	TTCCACACTGGATATG	59	1031

표 16

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	39	195
881078	14	29	3753	3768	ATCGAGCGGTGAAACT	71	1032
881102	357	372	6836	6851	TCGGAACTTTCCTTTA	67	1033
881125	692	707	9182	9197	CATTGGTACGGGATTT	84	1034

[0500]

881172	1208	1223	13761	13776	GACAAGAACTGCTGTG	85	1035
881196	1444	1459	19561	19576	GGATAGATCTGTGGTA	51	1036
881220	1745	1760	19862	19877	CAAAACAGTAAGAGGG	69	1037
881244	1950	1965	20067	20082	GCGCATTTCAGTAAAT	67	1038
881268	2046	2061	20163	20178	CATACCTACAAGCAGT	57	1039
881292	2199	2214	20316	20331	CAAGGCTACAGGCACG	49	1040
881316	2389	2404	20506	20521	ACATTACTAGATTGTA	59	1041
881340	2525	2540	20642	20657	TTGGACAGAAGGGCAA	71	1042
881364	2710	2725	20827	20842	AAACAGCCCACTGAGT	89	1043
881388	2830	2845	20947	20962	TAAGCAAGTGGAGGTC	53	1044
881412	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	38	1045
881436	3050	3065	21167	21182	TGTAATGTAGGGATAC	47	1046
881460	3343	3358	21460	21475	GCAAGATGACTCCATG	37	1047
881484	3431	3446	21548	21563	ATGGCAGTGGAGCTCC	44	1048
881508	3520	3535	21637	21652	ATACATCACTGCAGTT	64	1049
881531	3643	3658	21760	21775	GGGTTAAATATTCTTC	48	1050
881555	3919	3934	22036	22051	TCATAGCTAGTTCATT	48	1051
881579	4125	4140	22242	22257	AACCAAGAAATGCACC	67	1052
881598	4306	4321	22423	22438	CCAATAGTCTAGCTGG	81	1053
881622	4419	4434	22536	22551	TCAAACACTAATACCT	75	1054
881646	4557	4572	22674	22689	AGTAACTGACACGCAC	49	1055
881670	4667	4682	22784	22799	TTAACCAATCCCAACA	70	1056
881694	4846	4861	22963	22978	TGTAACAGGCTATCAG	69	1057
881718	5153	5168	23270	23285	AGCAAAACGCAGAGCC	39	1058
881742	5210	5225	23327	23342	AACGACAGCATAGCAT	26	1059
881766	N/A	N/A	18784	18799	ATATATGACGACTTAA	94	1060
881790	N/A	N/A	18871	18886	GCCTTAATGTTCAGCT	51	1061
881811	N/A	N/A	4126	4141	GCCTTGGACGGCCCCG	77	1062
881835	N/A	N/A	4416	4431	CCGGAGCAGGCCCGGG	113	1063
881858	N/A	N/A	4806	4821	CCGACACGCGCCGCTC	70	1064
881882	N/A	N/A	5059	5074	AGCCACGAGGCACCGC	88	1065
881906	N/A	N/A	5672	5687	GGAAACGAGAACGCAC	70	1066
881928	N/A	N/A	5783	5798	TGAGAGACGAAAACAG	109	1067
881950	N/A	N/A	6216	6231	GCCTAGGACTAAGGAC	67	1068
881973	N/A	N/A	6426	6441	AAGAAAGAATGGCGCA	37	1069
881996	N/A	N/A	7187	7202	TGCTGAACCCCACAGG	67	1070
882020	N/A	N/A	7386	7401	ATGCATAGTGATGAGA	55	1071
882044	N/A	N/A	7728	7743	CATAACACGGTGTTGA	64	1072
882068	N/A	N/A	8148	8163	TTCCAACAGGCGGACA	57	1073
882091	N/A	N/A	8406	8421	CATGGAGGATCATAAA	78	1074
882115	N/A	N/A	8598 8650	8613 8665	AGGAAGCACTGGCATC	43	1075

[0501]

			9014	9029			
882138	N/A	N/A	9424	9439	TAAACTTGGCTGTGGG	73	1076
882161	N/A	N/A	9632	9647	TTCCAACAATAGCAAC	54	1077
882208	N/A	N/A	10181	10196	GAGCAGTAAACGCAAG	46	1078
882232	N/A	N/A	10367	10382	AACCATGTTCCTGAAG	59	1079
882256	N/A	N/A	10674	10689	ACTAGCAGGGCACGCT	62	1080
882280	N/A	N/A	11101	11116	TCTAATGGTGCTCCTA	49	1081
882304	N/A	N/A	11378	11393	GATGAGGGACCAGAAC	80	1082
882328	N/A	N/A	11675	11690	GGGCAAGATGAGAATT	100	1083
882352	N/A	N/A	11989	12004	CCGAGATATAAATAGC	39	1084
882376	N/A	N/A	12206	12221	TATCATGCATACCAAA	42	1085
882399	N/A	N/A	12654	12669	TGGTAGAATGTGATAT	57	1086
882423	N/A	N/A	12900	12915	GCAAAAAATATAACGG	53	1087
882446	N/A	N/A	13275	13290	CGTCAAGGAGGCCTGG	57	1088
882468	N/A	N/A	13913	13928	CTCTACTGGAGTCAAG	75	1089
882490	N/A	N/A	14162	14177	TGCATGAGGGTGACAC	55	1090
882513	N/A	N/A	14458	14473	GGCGAGTGGCGGGTAG	92	1091
882536	N/A	N/A	14736	14751	CTGAAGCTTAGTTATC	62	1092
882560	N/A	N/A	15515	15530	ACTCAATGTGCACCTT	71	1093
882583	N/A	N/A	15807	15822	CCCTAGATAACATGAG	83	1094
882606	N/A	N/A	15982	15997	ACTTACAGGACTATTT	84	1095
882630	N/A	N/A	16200	16215	GACAAATCTTCTGCCT	74	1096
882653	N/A	N/A	16422	16437	TGTAACTCTGAGTAGA	57	1097
882677	N/A	N/A	16708	16723	GTAGACCACAGTGAAG	71	1098
882701	N/A	N/A	16934	16949	AAGCAAGAGCTTACTG	86	1099
882725	N/A	N/A	17246	17261	AGTTTAAGGGTTACGC	37	1100
882749	N/A	N/A	17546	17561	AATGGATAGTTTCTCA	37	1101
882773	N/A	N/A	17771	17786	TCTAACCCTAATCCTA	95	1102
882797	N/A	N/A	18030	18045	GTTCAAGATTAAACCA	29	1103
882820	N/A	N/A	18605	18620	TTGCATCCATGTCAAC	53	1104
882844	N/A	N/A	19017	19032	GTATAGTTCTCAACCA	53	1105
882867	N/A	N/A	19266	19281	TCCATAGATCAACATG	55	1106
882903	N/A	N/A	9991	10006	CCAAGGATAACCTGAA	56	1107

표 17

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호

[0502]

609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	37	195
881079	15	30	3754	3769	GATCGAGCGGTGAAAC	77	1108
881103	412	427	6891	6906	AAGCGCACCGCAGGCG	96	1109
881126	694	709	9184	9199	GACATTGGTACGGGAT	64	1110
881173	1209	1224	13762	13777	TGACAAGAACTGCTGT	82	1111
881197	1446	1461	19563	19578	GCGGATAGATCTGTGG	45	1112
881221	1777	1792	19894	19909	CGCTGAACTGAAATCT	63	1113
881245	1955	1970	20072	20087	AAAGAGCGCATTTCAG	94	1114
881269	2047	2062	20164	20179	ACATACCTACAAGCAG	55	1115
881293	2202	2217	20319	20334	CCCCAAGGCTACAGGC	75	1116
881317	2391	2406	20508	20523	AGACATTACTAGATTG	34	1117
881341	2530	2545	20647	20662	AGTACTTGGACAGAAG	57	1118
881365	2740	2755	20857	20872	GAGGAAGCATAGAACA	82	1119
881389	2832	2847	20949	20964	CTTAAGCAAGTGGAGG	30	1120
881413	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	22	1121
881437	3051	3066	21168	21183	GTGTAATGTAGGGATA	36	1122
881461	3344	3359	21461	21476	TGCAAGATGACTCCAT	43	1123
881485	3433	3448	21550	21565	ACATGGCAGTGGAGCT	36	1124
881509	3522	3537	21639	21654	GTATACATCACTGCAG	56	1125
881532	3660	3675	21777	21792	CTTTGAAGTGCTGTGT	84	1126
881556	3920	3935	22037	22052	TTCATAGCTAGTTCAT	56	1127
881580	4168	4183	22285	22300	TTGAGGTTTTCCTAAA	71	1128
881599	4307	4322	22424	22439	CCCAATAGTCTAGCTG	44	1129
881623	4430	4445	22547	22562	GACCAGCTTTTTCAAA	62	1130
881647	4558	4573	22675	22690	AAGTAACTGACACGCA	77	1131
881671	4670	4685	22787	22802	ACCTTAACCAATCCCA	29	1132
881695	4847	4862	22964	22979	CTGTAACAGGCTATCA	56	1133
881719	5154	5169	23271	23286	CAGCAAAACGCAGAGC	46	1134
881743	5212	5227	23329	23344	CCAACGACAGCATAGC	24	1135
881767	N/A	N/A	18785	18800	TATATATGACGACTTA	80	1136
881791	N/A	N/A	18872	18887	CGCCTTAATGTTCAGC	34	1137
881812	N/A	N/A	4152	4167	AGGCAGTTGTGCCGTC	162	1138
881836	N/A	N/A	4423	4438	CCGGACCCCGGAGCAG	124	1139
881859	N/A	N/A	4807	4822	CCCGACACGCGCCGCT	88	1140
881883	N/A	N/A	5062	5077	TTCAGCCACGAGGCAC	95	1141
881907	N/A	N/A	5674	5689	GTGGAAACGAGAACGC	97	1142
881929	N/A	N/A	5794	5809	CAGAGACGCGGTGAGA	161	1143
881951	N/A	N/A	6217	6232	TGCCTAGGACTAAGGA	74	1144
881974	N/A	N/A	6479	6494	GCTAAACCCAAAATAC	96	1145
881997	N/A	N/A	7192	7207	TCCTATGCTGAACCCC	64	1146
882021	N/A	N/A	7390	7405	TACCATGCATAGTGAT	56	1147
882045	N/A	N/A	7730	7745	TGCATAACACGGTGTT	62	1148

[0503]

882069	N/A	N/A	8153	8168	GCATATTCCAACAGGC	34	1149
882092	N/A	N/A	8409	8424	ACTCATGGAGGATCAT	81	1150
882116	N/A	N/A	8599	8614	TAGGAAGCACTGGCAT	72	1151
			8651	8666			
			8755	8770			
			8859	8874			
			8911	8926			
			9015	9030			
882139	N/A	N/A	9425	9440	GTAAACTTGGCTGTGG	82	1152
882162	N/A	N/A	9669	9684	TGGTATTTTTCCGTTC	31	1153
882185	N/A	N/A	9992	10007	GCCAAGGATAACCTGA	31	1154
882209	N/A	N/A	10186	10201	AGCCAGAGCAGTAAAC	85	1155
882233	N/A	N/A	10371	10386	ACTGAACCATGTTCCT	49	1156
882257	N/A	N/A	10676	10691	CAACTAGCAGGGCACG	62	1157
882281	N/A	N/A	11102	11117	TTCTAATGGTGCTCCT	93	1158
882305	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	33	1159
882329	N/A	N/A	11687	11702	AAAGATGCCAGAGGGC	77	1160
882353	N/A	N/A	11991	12006	TGCCGAGATATAAATA	77	1161
882377	N/A	N/A	12207	12222	GTATCATGCATACCAA	35	1162
882400	N/A	N/A	12675	12690	GCCTTAATGGTGATTT	74	1163
882447	N/A	N/A	13289	13304	ACAAAAGGTTCCCGCG	97	1164
882469	N/A	N/A	13921	13936	CAGAAGATCTCTACTG	88	1165
882491	N/A	N/A	14163	14178	CTGCATGAGGGTGACA	81	1166
882514	N/A	N/A	14477	14492	GAAGAGTTGGCGGTGG	85	1167
882537	N/A	N/A	14737	14752	CCTGAAGCTTAGTTAT	65	1168
882561	N/A	N/A	15531	15546	ACGCAGTGCACCTGTG	107	1169
882584	N/A	N/A	15813	15828	CTCCAACCCTAGATAA	98	1170
882607	N/A	N/A	15983	15998	AACTTACAGGACTATT	87	1171
882631	N/A	N/A	16201	16216	AGACAAATCTTCTGCC	104	1172
882654	N/A	N/A	16430	16445	CTGAACTGTGTAACTC	72	1173
882678	N/A	N/A	16710	16725	TAGTAGACCACAGTGA	91	1174
882702	N/A	N/A	16950	16965	CACCAGGTTAAACAGG	108	1175
882726	N/A	N/A	17247	17262	TAGTTTAAGGGTTACG	51	1176
882750	N/A	N/A	17554	17569	CTCCAGGGAATGGATA	73	1177
882774	N/A	N/A	17777	17792	GAAAACTCTAACCCTA	91	1178
882798	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	51	1179
882821	N/A	N/A	18620	18635	TTAGAGGACAGTGACT	82	1180
882845	N/A	N/A	19018	19033	TGTATAGTTCTCAACC	57	1181
882868	N/A	N/A	19267	19282	TTCCATAGATCAACAT	56	1182
882905	N/A	N/A	12921	12936	CCCTAAGTTTAATTTA	103	1183

[0504]

표 18

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	38	195
881080	16	31	3755	3770	AGATCGAGCGGTGAAA	76	1184
881104	415	430	6894	6909	TCAAAGCGCACCGCAG	57	1185
881127	697	712	9187	9202	TGGGACATTGGTACGG	31	1186
881174	1210	1225	13763	13778	CTGACAAGAACTGCTG	79	1187
881198	1447	1462	19564	19579	GGCGGATAGATCTGTG	49	1188
881222	1780	1795	19897	19912	AACCGCTGAACTGAAA	87	1189
881246	1957	1972	20074	20089	TTAAAGAGCGCATTTC	59	1190
881270	2048	2063	20165	20180	GACATACCTACAAGCA	50	1191
881294	2229	2244	20346	20361	AACCGCTGGCAGGTGG	60	1192
881318	2393	2408	20510	20525	TTAGACATTACTAGAT	55	1193
881342	2531	2546	20648	20663	AAGTACTTGGACAGAA	46	1194
881366	2743	2758	20860	20875	CACGAGGAAGCATAGA	44	1195
881390	2833	2848	20950	20965	ACTTAAGCAAGTGGAG	37	1196
881414	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	31	1197
881438	3059	3074	21176	21191	GCTGAACTGTGTAATG	42	1198
881462	3345	3360	21462	21477	GTGCAAGATGACTCCA	44	1199
881486	3435	3450	21552	21567	GTACATGGCAGTGGAG	44	1200
881510	3523	3538	21640	21655	TGTATACATCACTGCA	37	1201
881533	3665	3680	21782	21797	AGCTTCTTTGAAGTGC	38	1202
881557	3921	3936	22038	22053	TTTCATAGCTAGTTCA	44	1203
881581	4170	4185	22287	22302	GCTTGAGGTTTTCCTA	23	1204
881600	4312	4327	22429	22444	TCATACCCAATAGTCT	48	1205
881624	4438	4453	22555	22570	CGCTCAAAGACCAGCT	44	1206
881648	4559	4574	22676	22691	AAAGTAACTGACACGC	33	1207
881672	4671	4686	22788	22803	GACCTTAACCAATCCC	36	1208
881696	4863	4878	22980	22995	GACCTTTACTTCATTC	48	1209
881720	5157	5172	23274	23289	TCTCAGCAAAACGCAG	73	1210
881744	5213	5228	23330	23345	ACCAACGACAGCATAG	33	1211
881768	N/A	N/A	18786	18801	TTATATATGACGACTT	65	1212
881813	N/A	N/A	4156	4171	TCGCAGGCAGTTGTGC	120	1213
881837	N/A	N/A	4425	4440	CGCCGGACCCCGGAGC	91	1214
881860	N/A	N/A	4816	4831	CCAAAGGCTCCCGACA	71	1215

[0505]

881884	N/A	N/A	5065	5080	CCCTTCAGCCACGAGG	92	1216
881908	N/A	N/A	5675	5690	CGTGGAAACGAGAACG	71	1217
881952	N/A	N/A	6229	6244	TCTGAGTGAGCTTGCC	51	1218
881975	N/A	N/A	6541	6556	TGCATAGGCATCCTTC	32	1219
881998	N/A	N/A	7200	7215	ATTAATTCTCCTATGC	85	1220
882022	N/A	N/A	7393	7408	TATTACCATGCATAGT	70	1221
882046	N/A	N/A	7732	7747	AATGCATAACACGGTG	51	1222
882070	N/A	N/A	8154	8169	AGCATATTCCAACAGG	31	1223
882093	N/A	N/A	8417	8432	GTGAAAACACTCATGG	40	1224
882117	N/A	N/A	8606	8621	GCTGAGATAGGAAGCA	81	1225
			8658	8673			
			8762	8777			
			8866	8881			
			8918	8933			
			9022	9037			
882140	N/A	N/A	9426	9441	AGTAAACTTGGCTGTG	62	1226
882163	N/A	N/A	9710	9725	TGGTAGGTAGGCACCT	65	1227
882186	N/A	N/A	10006	10021	CTTCACTACCTGCAGC	78	1228
882210	N/A	N/A	10190	10205	ATAGAGCCAGAGCAGT	34	1229
882234	N/A	N/A	10372	10387	CACTGAACCATGTTCC	39	1230
882258	N/A	N/A	10677	10692	GCAACTAGCAGGGCAC	47	1231
882282	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	28	1232
882306	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	49	1233
882330	N/A	N/A	11688	11703	TAAAGATGCCAGAGGG	61	1234
882354	N/A	N/A	11999	12014	CACGAGGTTGCCGAGA	36	1235
882378	N/A	N/A	12209	12224	CTGTATCATGCATACC	39	1236
882401	N/A	N/A	12682	12697	CACTGAGGCCTTAATG	66	1237
882424	N/A	N/A	12927	12942	AATGAACCCTAAGTTT	97	1238
882448	N/A	N/A	13290	13305	AACAAAAGGTTCCCGC	60	1239
882470	N/A	N/A	13922	13937	ACAGAAGATCTCTACT	68	1240
882492	N/A	N/A	14205	14220	GTACAGTCCACTCCAC	90	1241
882515	N/A	N/A	14550	14565	GGCACATGAGAAATCA	67	1242
882538	N/A	N/A	14993	15008	AACTGCAGCACCGTGG	55	1243
882562	N/A	N/A	15533	15548	TCACGCAGTGCACCTG	54	1244
882585	N/A	N/A	15826	15841	TGAGAAAGCATGGCTC	60	1245
882608	N/A	N/A	15987	16002	AGCTAACTTACAGGAC	104	1246
882632	N/A	N/A	16208	16223	GTACACAAGACAAATC	79	1247
882655	N/A	N/A	16433	16448	TGCCTGAACTGTGTAA	65	1248
882679	N/A	N/A	16713	16728	AGGTAGTAGACCACAG	41	1249
882703	N/A	N/A	16955	16970	GAACACACCAGGTTAA	102	1250
882727	N/A	N/A	17248	17263	CTAGTTTAAGGGTTAC	73	1251
882751	N/A	N/A	17565	17580	CTACAAAATGCCTCCA	58	1252

[0506]

882775	N/A	N/A	17778	17793	AGAAAACTCTAACCCT	75	1253
882799	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	41	1254
882822	N/A	N/A	18623	18638	GACTTAGAGGACAGTG	52	1255
882846	N/A	N/A	19019	19034	CTGTATAGTTCTCAAC	48	1256
882869	N/A	N/A	19283	19298	ATTTTTTGGTTAGTCC	47	1257
882896	N/A	N/A	5796	5811	AACAGAGACGCGGTGA	90	1258

표 19

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	38	195
881081	18	33	3757	3772	CAAGATCGAGCGGTGA	62	1259
881105	416	431	6895	6910	TTCAAAGCGCACCGCA	51	1260
881128	728	743	9218	9233	TGCCAGTGGTGGCCGC	70	1261
881175	1211	1226	N/A	N/A	TCTGACAAGAACTGCT	88	1262
881199	1448	1463	19565	19580	TGGCGGATAGATCTGT	66	1263
881223	1784	1799	19901	19916	CCTCAACCGCTGAACT	70	1264
881247	1958	1973	20075	20090	ATTAAAGAGCGCATTT	87	1265
881271	2049	2064	20166	20181	AGACATACCTACAAGC	50	1266
881295	2233	2248	20350	20365	AGGAAACCGCTGGCAG	44	1267
881319	2395	2410	20512	20527	ACTTAGACATTACTAG	80	1268
881343	2534	2549	20651	20666	GTTAAGTACTTGGACA	68	1269
881367	2745	2760	20862	20877	GGCACGAGGAAGCATA	38	1270
881391	2835	2850	20952	20967	ATACTTAAGCAAGTGG	24	1271
881415	2918	2933	21035	21050	CTGTAGTATGAGAAAC	55	1272
881439	3066	3081	21183	21198	GATAAAGGCTGAACTG	33	1273
881463	3359	3374	21476	21491	CTGCATGAAAGTGTGT	44	1274
881487	3443	3458	21560	21575	CCTACTGGGTACATGG	37	1275
881511	3524	3539	21641	21656	ATGTATACATCACTGC	33	1276
881534	3686	3701	21803	21818	CCTGAGACAGACTTCC	45	1277
881558	3924	3939	22041	22056	GTATTTCATAGCTAGT	31	1278
881582	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	26	1279
881601	4314	4329	22431	22446	GTTCATACCCAATAGT	34	1280
881625	4449	4464	22566	22581	ATTTATGCCCTCGCTC	74	1281
881649	4560	4575	22677	22692	AAAAGTAACTGACACG	39	1282
881673	4675	4690	22792	22807	TAAAGACCTTAACCAA	70	1283
881697	4909	4924	23026	23041	TTATGCATGTTCCTCA	43	1284

[0507]

881721	5164	5179	23281	23296	CTACAGATCTCAGCAA	82	1285
881745	5216	5231	23333	23348	TATACCAACGACAGCA	51	1286
881769	N/A	N/A	18787	18802	TTTATATATGACGACT	61	1287
881793	N/A	N/A	19455	19470	TAGCAGAGGTTCTACC	74	1288
881814	N/A	N/A	4215	4230	AGGAACGAAGAGCAGG	57	1289
881838	N/A	N/A	4447	4462	GGGATTCCGCGCGCAG	86	1290
881861	N/A	N/A	4818	4833	GCCCAAAGGCTCCCGA	89	1291
881885	N/A	N/A	5362	5377	CCGGAGACCTTGAAGA	91	1292
881930	N/A	N/A	5797	5812	AAACAGAGACGCGGTG	82	1293
881953	N/A	N/A	6241	6256	ACCCACCCAGTGTCTG	82	1294
881976	N/A	N/A	6542	6557	TTGCATAGGCATCCTT	53	1295
881999	N/A	N/A	7203	7218	GTGATTAATTCTCCTA	30	1296
882023	N/A	N/A	7414	7429	CACTTTAAAAGTTGAC	72	1297
882047	N/A	N/A	7733	7748	GAATGCATAACACGGT	39	1298
882071	N/A	N/A	8158	8173	GAGAAGCATATTCCAA	43	1299
882094	N/A	N/A	8431	8446	CTTCATCAGACTAAGT	69	1300
882118	N/A	N/A	8607	8622	GGCTGAGATAGGAAGC	64	1301
			8659	8674			
			8763	8778			
			8867	8882			
			8919	8934			
			9023	9038			
882141	N/A	N/A	9427	9442	GAGTAAACTTGGCTGT	62	1302
882164	N/A	N/A	9716	9731	ACCCAGTGGTAGGTAG	70	1303
882187	N/A	N/A	10014	10029	GTACACCTCTTCACTA	93	1304
882211	N/A	N/A	10191	10206	CATAGAGCCAGAGCAG	40	1305
882235	N/A	N/A	10448	10463	GCCAAAGAGCCCAATT	67	1306
882259	N/A	N/A	10772	10787	GTCCGACGCACCGCGG	82	1307
882283	N/A	N/A	11122	11137	ACAAGCAGTGATGTCA	27	1308
882307	N/A	N/A	11403	11418	CTCTTAGGCACATCAA	39	1309
882331	N/A	N/A	11689	11704	TTAAAGATGCCAGAGG	72	1310
882355	N/A	N/A	12000	12015	TCACGAGGTTGCCGAG	38	1311
882379	N/A	N/A	12221	12236	CTGATAATTAATCTGT	37	1312
882402	N/A	N/A	12689	12704	GGGTAAGCACTGAGGC	39	1313
882425	N/A	N/A	12990	13005	TTTAAGTCATGTGTCA	50	1314
882449	N/A	N/A	13291	13306	GAACAAAAGGTTCCCG	82	1315
882471	N/A	N/A	13923	13938	GACAGAAGATCTCTAC	83	1316
882493	N/A	N/A	14210	14225	AACCAGTACAGTCCAC	65	1317
882516	N/A	N/A	14551	14566	AGGCACATGAGAAATC	77	1318
882539	N/A	N/A	15020	15035	GGCAATGGAGTCTCGC	50	1319
882563	N/A	N/A	15535	15550	TCTCACGCAGTGCACC	56	1320
882586	N/A	N/A	15837	15852	GCACAATTCTCTGAGA	66	1321

[0508]

882609	N/A	N/A	16031	16046	TATCAAAGATCTCCAC	75	1322
882633	N/A	N/A	16231	16246	CTTTAGCCCATGCTCC	80	1323
882656	N/A	N/A	16438	16453	CACTATGCCTGAACTG	90	1324
882680	N/A	N/A	16718	16733	TCAAAAGGTAGTAGAC	71	1325
882704	N/A	N/A	16959	16974	CACCGAACACACCAGG	80	1326
882728	N/A	N/A	17287	17302	TCAGACTGTGCTGCTC	64	1327
882752	N/A	N/A	17566	17581	CCTACAAAATGCCTCC	53	1328
882776	N/A	N/A	17808	17823	GTTATCTATGGAAACC	58	1329
882800	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	23	1330
882823	N/A	N/A	18682	18697	ATGGACCACGCAGCCT	61	1331
882847	N/A	N/A	19026	19041	AGGTAATCTGTATAGT	38	1332
882870	N/A	N/A	19311	19326	TTCATATTTGGAGCCA	34	1333
882894	N/A	N/A	5700	5715	GCCCGGAGGAAGGGCG	106	1334

표 20

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	26	195
881082	20	35	3759	3774	CCCAAGATCGAGCGGT	72	1335
881106	417	432	6896	6911	GTTCAAAGCGCACCGC	35	1336
881129	741	756	9231	9246	ACAAGCTGGGCCTTGC	73	1337
881152	942	957	13495	13510	GGAGATCCGGCAGCCC	77	1338
881176	1222	1237	N/A	N/A	ACGCTTGCAGCTCTGA	52	1339
881200	1452	1467	19569	19584	GGAATGGCGGATAGAT	67	1340
881224	1785	1800	19902	19917	TCCTCAACCGCTGAAC	63	1341
881248	1959	1974	20076	20091	AATTAAAGAGCGCATT	83	1342
881272	2050	2065	20167	20182	CAGACATACCTACAAG	56	1343
881296	2234	2249	20351	20366	CAGGAAACCGCTGGCA	26	1344
881320	2396	2411	20513	20528	TACTTAGACATTACTA	61	1345
881344	2536	2551	20653	20668	TAGTTAAGTACTTGGA	44	1346
881368	2746	2761	20863	20878	TGGCACGAGGAAGCAT	54	1347
881392	2836	2851	20953	20968	TATACTTAAGCAAGTG	53	1348
881416	2919	2934	21036	21051	CCTGTAGTATGAGAAA	43	1349
881440	3068	3083	21185	21200	TTGATAAAGGCTGAAC	33	1350
881464	3364	3379	21481	21496	GAGCACTGCATGAAAG	49	1351
881488	3444	3459	21561	21576	CCCTACTGGGTACATG	63	1352
881512	3525	3540	21642	21657	GATGTATACATCACTG	30	1353

[0509]

881535	3722	3737	21839	21854	GAGCATCCGCTTGGAG	69	1354
881559	3926	3941	22043	22058	GAGTATTTCATAGCTA	29	1355
881583	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	42	1356
881602	4319	4334	22436	22451	TTTTAGTTCATACCCA	48	1357
881626	4450	4465	22567	22582	TATTTATGCCCTCGCT	74	1358
881650	4576	4591	22693	22708	TCTGAATTGTTACTAA	65	1359
881674	4677	4692	22794	22809	AATAAAGACCTTAACC	89	1360
881698	4911	4926	23028	23043	TCTTATGCATGTTCCT	38	1361
881722	5176	5191	23293	23308	AAGCATCCTTTCCTAC	65	1362
881746	5217	5232	23334	23349	GTATACCAACGACAGC	22	1363
881770	N/A	N/A	18788	18803	TTTTATATATGACGAC	66	1364
881794	N/A	N/A	22820	22835	GAGGACTTCGGGAGAT	77	1365
881815	N/A	N/A	4217	4232	TTAGGAACGAAGAGCA	68	1366
881839	N/A	N/A	4487	4502	GACAAGTGGCGCAGAC	89	1367
881862	N/A	N/A	4853	4868	CTCCTACCCGCCTGCT	85	1368
881886	N/A	N/A	5364	5379	GGCCGGAGACCTTGAA	97	1369
881909	N/A	N/A	5712	5727	CGGCAGACGGGAGCCC	88	1370
881931	N/A	N/A	5798	5813	GAAACAGAGACGCGGT	99	1371
881954	N/A	N/A	6265	6280	GCGGAGGTTCCTTGAG	56	1372
882000	N/A	N/A	7211	7226	CATACAGTGTGATTAA	47	1373
882024	N/A	N/A	7424	7439	GACCATGTTACACTTT	50	1374
882048	N/A	N/A	7736	7751	TTAGAATGCATAACAC	56	1375
882072	N/A	N/A	8159	8174	TGAGAAGCATATTCCA	28	1376
882095	N/A	N/A	8443	8458	CTGGAGTGAACCCTTC	44	1377
882119	N/A	N/A	8701	8716	AGAAGCACTGGCATCG	63	1378
			8805	8820			
			8961	8976			
882142	N/A	N/A	9430	9445	TGAGAGTAAACTTGGC	35	1379
882165	N/A	N/A	9742	9757	ATCCACAATCAGCAAG	49	1380
882188	N/A	N/A	10016	10031	TGGTACACCTCTTCAC	68	1381
882212	N/A	N/A	10192	10207	CCATAGAGCCAGAGCA	36	1382
882236	N/A	N/A	10464	10479	GTCTACTTGAGTCTGT	49	1383
882260	N/A	N/A	10780	10795	GACAGAGAGTCCGACG	101	1384
882284	N/A	N/A	11123	11138	CACAAGCAGTGATGTC	40	1385
882308	N/A	N/A	11405	11420	TACTCTTAGGCACATC	41	1386
882332	N/A	N/A	11723	11738	TCAGAATTTAGTTAGT	67	1387
882356	N/A	N/A	12001	12016	ATCACGAGGTTGCCGA	40	1388
882380	N/A	N/A	12223	12238	GGCTGATAATTAATCT	53	1389
882403	N/A	N/A	12695	12710	ATTAAAGGGTAAGCAC	68	1390
882426	N/A	N/A	13007	13022	TGATAGTGGTGATGTC	46	1391
882450	N/A	N/A	13292	13307	GGAACAAAAGGTTCCC	88	1392
882472	N/A	N/A	13956	13971	TCTGATCCGGACTCTC	59	1393

[0510]

882494	N/A	N/A	14213	14228	CAAAACCAGTACAGTC	51	1394
882517	N/A	N/A	14622	14637	CCAGAGCACACAGACG	64	1395
882540	N/A	N/A	15021	15036	GGGCAATGGAGTCTCG	76	1396
882564	N/A	N/A	15538	15553	GTCTCTCACGCAGTGC	50	1397
882587	N/A	N/A	15838	15853	GGCACAATTCTCTGAG	57	1398
882610	N/A	N/A	16033	16048	GATATCAAAGATCTCC	43	1399
882634	N/A	N/A	16254	16269	AAAGACAAGTGCCCAT	76	1400
882657	N/A	N/A	16441	16456	TGTCACTATGCCTGAA	73	1401
882681	N/A	N/A	16726	16741	ACGAAGATTCAAAAGG	64	1402
882705	N/A	N/A	16962	16977	CATCACCGAACACACC	76	1403
882729	N/A	N/A	17289	17304	CCTCAGACTGTGCTGC	70	1404
882753	N/A	N/A	17567	17582	ACCTACAAAATGCCTC	58	1405
882777	N/A	N/A	17826	17841	GGCAAATTAATGCTTC	24	1406
882801	N/A	N/A	18096	18111	TCTATGGGATTATATA	74	1407
882824	N/A	N/A	18684	18699	TTATGGACCACGCAGC	69	1408
882848	N/A	N/A	19030	19045	TTCTAGGTAATCTGTA	62	1409
882871	N/A	N/A	19312	19327	TTTCATATTTGGAGCC	25	1410
882899	N/A	N/A	6633	6648	AGTAGCTGGGCCCTCG	38	1411

표 21

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	31	195
668815	436	451	6915	6930	CCTCAAAGTCATTGCT	79	1412
881083	21	36	3760	3775	TCCCAAGATCGAGCGG	84	1413
881130	743	758	9233	9248	TCACAAGCTGGGCCTT	70	1414
881153	946	961	13499	13514	CATGGGAGATCCGGCA	59	1415
881177	1235	1250	17028	17043	CCGTGGTGAGCAAACG	68	1416
881201	1453	1468	19570	19585	AGGAATGGCGGATAGA	62	1417
881225	1793	1808	19910	19925	CGCAATTCTCCTCAAC	62	1418
881249	1960	1975	20077	20092	AAATTAAAGAGCGCAT	87	1419
881273	2054	2069	20171	20186	GGCACAGACATACCTA	52	1420
881297	2237	2252	20354	20369	CACCAGGAAACCGCTG	85	1421
881321	2399	2414	20516	20531	CATTACTTAGACATTA	81	1422
881345	2537	2552	20654	20669	ATAGTTAAGTACTTGG	52	1423
881369	2752	2767	20869	20884	TATAATTGGCACGAGG	59	1424
881393	2837	2852	20954	20969	GTATACTTAAGCAAGT	58	1425

[0511]

881417	2921	2936	21038	21053	ATCCTGTAGTATGAGA	55	1426
881441	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	40	1427
881465	3372	3387	21489	21504	GCTACAAAGAGCACTG	37	1428
881489	3449	3464	21566	21581	TCAAACCCTACTGGGT	92	1429
881513	3532	3547	21649	21664	TCTATAAGATGTATAC	74	1430
881536	3726	3741	21843	21858	AATGGAGCATCCGCTT	107	1431
881560	3945	3960	22062	22077	TGCTAGGATTCCTAAC	74	1432
881584	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	50	1433
881603	4320	4335	22437	22452	TTTTTAGTTCATACCC	59	1434
881627	4451	4466	22568	22583	GTATTTATGCCCTCGC	47	1435
881651	4577	4592	22694	22709	ATCTGAATTGTTACTA	88	1436
881675	4732	4747	22849	22864	CACCATTCAGACAGAT	167	1437
881699	4918	4933	23035	23050	CTACATTTCTTATGCA	61	1438
881723	5180	5195	23297	23312	TGTGAAGCATCCTTTC	55	1439
881747	5218	5233	23335	23350	TGTATACCAACGACAG	42	1440
881771	N/A	N/A	18804	18819	GATATTAGAGACTGTA	49	1441
881795	N/A	N/A	22823	22838	ACAGAGGACTTCGGGA	136	1442
881816	N/A	N/A	4218	4233	CTTAGGAACGAAGAGC	93	1443
881840	N/A	N/A	4491	4506	AAACGACAAGTGGCGC	79	1444
881863	N/A	N/A	4860	4875	GCGAAGGCTCCTACCC	115	1445
881887	N/A	N/A	5369	5384	CCCGAGGCCGGAGACC	94	1446
881910	N/A	N/A	5720	5735	GACGGAGGCGGCAGAC	143	1447
881932	N/A	N/A	5815	5830	GAAAAGCAGCGAAAAG	98	1448
881955	N/A	N/A	6278	6293	GGTAGAGTGAGATGCG	42	1449
881977	N/A	N/A	6663	6678	GTTCTAGGGTCCTCCT	50	1450
882001	N/A	N/A	7213	7228	GGCATACAGTGTGATT	75	1451
882025	N/A	N/A	7428	7443	AGCTGACCATGTTACA	119	1452
882049	N/A	N/A	7737	7752	CTTAGAATGCATAACA	74	1453
882073	N/A	N/A	8213	8228	GGCACTACTTCCAAAA	69	1454
882096	N/A	N/A	8452	8467	CCGAAAAGACTGGAGT	43	1455
882120	N/A	N/A	8702	8717	AAGAAGCACTGGCATC	77	1456
			8806	8821			
			8962	8977			
882143	N/A	N/A	9432	9447	CCTGAGAGTAAACTTG	82	1457
882166	N/A	N/A	9745	9760	CTAATCCACAATCAGC	55	1458
882189	N/A	N/A	10024	10039	TTAAAGAGTGGTACAC	94	1459
882213	N/A	N/A	10194	10209	TTCCATAGAGCCAGAG	63	1460
882237	N/A	N/A	10497	10512	CAAAGCGGGTTCACAA	84	1461
882261	N/A	N/A	10781	10796	AGACAGAGAGTCCGAC	93	1462
882285	N/A	N/A	11126	11141	AACCACAAGCAGTGAT	83	1463
882309	N/A	N/A	11409	11424	GTATTACTCTTAGGCA	36	1464
882333	N/A	N/A	11750	11765	GCCACAACTCTCGCCT	75	1465

[0512]

882357	N/A	N/A	12004	12019	GAAATCACGAGGTTGC	38	1466
882381	N/A	N/A	12241	12256	TCTAATAAATGTGCTC	56	1467
882404	N/A	N/A	12698	12713	CACATTAAAGGGTAAG	101	1468
882427	N/A	N/A	13049	13064	ACTATTAAGAACTTGC	79	1469
882451	N/A	N/A	13293	13308	GGGAACAAAAGGTTCC	111	1470
882473	N/A	N/A	13957	13972	ATCTGATCCGGACTCT	91	1471
882495	N/A	N/A	14214	14229	GCAAAACCAGTACAGT	42	1472
882518	N/A	N/A	14630	14645	CAACAGTGCCAGAGCA	89	1473
882541	N/A	N/A	15070	15085	TCCTATGGTCAGCCTC	52	1474
882565	N/A	N/A	15590	15605	CGCAAGTCTACAGCCC	41	1475
882588	N/A	N/A	15839	15854	TGGCACAATTCTCTGA	87	1476
882611	N/A	N/A	16042	16057	GAATAGGAAGATATCA	94	1477
882635	N/A	N/A	16256	16271	GGAAAGACAAGTGCCC	46	1478
882658	N/A	N/A	16447	16462	TCCCACTGTCACTATG	85	1479
882682	N/A	N/A	16727	16742	CACGAAGATTCAAAAG	90	1480
882706	N/A	N/A	16971	16986	AGAAACCCTCATCACC	105	1481
882730	N/A	N/A	17330	17345	CTTTGATGAGCAGATC	88	1482
882754	N/A	N/A	17570	17585	GAGACCTACAAAATGC	89	1483
882778	N/A	N/A	17856	17871	GTCTTAAGGGTTCAAG	51	1484
882802	N/A	N/A	18097	18112	GTCTATGGGATTATAT	79	1485
882825	N/A	N/A	18685	18700	TTTATGGACCACGCAG	62	1486
882849	N/A	N/A	19033	19048	GATTTCTAGGTAATCT	69	1487
882872	N/A	N/A	19337	19352	TTACATCCTAGAACAC	97	1488

표 22

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	35	195
669124	3537	3552	21654	21669	TTGCATCTATAAGATG	69	1489
881084	44	59	3783	3798	TCGGAGCTGAGGGCAG	82	1490
881107	448	463	6927	6942	GCTCAACCAGTTCCTC	62	1491
881131	754	769	N/A	N/A	GGCAACCATTTTCACA	117	1492
881154	949	964	13502	13517	GTCCATGGGAGATCCG	48	1493
881178	1245	1260	17038	17053	CAGGGAGCGGCCGTGG	83	1494
881202	1454	1469	19571	19586	GAGGAATGGCGGATAG	69	1495
881226	1794	1809	19911	19926	CCGCAATTCTCCTCAA	80	1496
881250	1961	1976	20078	20093	CAAATTAAAGAGCGCA	43	1497

[0513]

881274	2055	2070	20172	20187	TGGCACAGACATACCT	62	1498
881298	2240	2255	20357	20372	CCACACCAGGAAACCG	86	1499
881322	2400	2415	20517	20532	CCATTACTTAGACATT	36	1500
881346	2538	2553	20655	20670	GATAGTTAAGTACTTG	51	1501
881370	2756	2771	20873	20888	AAACTATAATTGGCAC	70	1502
881394	2838	2853	20955	20970	GGTATACTTAAGCAAG	32	1503
881418	2927	2942	21044	21059	GTAAATATCCTGTAGT	67	1504
881442	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	27	1505
881466	3373	3388	21490	21505	AGCTACAAAGAGCACT	67	1506
881490	3450	3465	21567	21582	GTCAAACCCTACTGGG	69	1507
881537	3729	3744	21846	21861	TGAAATGGAGCATCCG	91	1508
881561	3951	3966	22068	22083	GACAAGTGCTAGGATT	39	1509
881585	4176	4191	22293	22308	ATTACTGCTTGAGGTT	38	1510
881604	4321	4336	22438	22453	CTTTTTAGTTCATACC	63	1511
881628	4452	4467	22569	22584	TGTATTTATGCCCTCG	56	1512
881652	4580	4595	22697	22712	TGGATCTGAATTGTTA	45	1513
881676	4735	4750	22852	22867	ACGCACCATTCAGACA	102	1514
881700	4972	4987	23089	23104	GGAGGAGGGTTGGCCT	99	1515
881724	5181	5196	23298	23313	TTGTGAAGCATCCTTT	37	1516
881748	5219	5234	23336	23351	ATGTATACCAACGACA	37	1517
881772	N/A	N/A	18805	18820	TGATATTAGAGACTGT	40	1518
881796	N/A	N/A	22825	22840	CCACAGAGGACTTCGG	73	1519
881817	N/A	N/A	4220	4235	CCCTTAGGAACGAAGA	106	1520
881841	N/A	N/A	4494	4509	TGCAAACGACAAGTGG	79	1521
881864	N/A	N/A	4861	4876	CGCGAAGGCTCCTACC	141	1522
881888	N/A	N/A	5370	5385	TCCCGAGGCCGGAGAC	127	1523
881911	N/A	N/A	5723	5738	ACGGACGGAGGCGGCA	89	1524
881956	N/A	N/A	6279	6294	CGGTAGAGTGAGATGC	46	1525
881978	N/A	N/A	6677	6692	CATCGAACTCCTGAGT	69	1526
882002	N/A	N/A	7218	7233	ATTGAGGCATACAGTG	70	1527
882026	N/A	N/A	7437	7452	AAACACCTCAGCTGAC	84	1528
882050	N/A	N/A	7784	7799	GACCTAACTAAATGTC	118	1529
882074	N/A	N/A	8218	8233	GATAAGGCACTACTTC	53	1530
882097	N/A	N/A	8463	8478	CATTTTATCATCCGAA	45	1531
882121	N/A	N/A	8753	8768	GGAAGCACTGGCATTG	51	1532
			8857	8872			
			8909	8924			
882144	N/A	N/A	9442	9457	TAGCATGGATCCTGAG	100	1533
882167	N/A	N/A	9746	9761	TCTAATCCACAATCAG	59	1534
882190	N/A	N/A	10025	10040	ATTAAAGAGTGGTACA	107	1535
882214	N/A	N/A	10198	10213	CTAATTCCATAGAGCC	20	1536
882238	N/A	N/A	10500	10515	TCACAAAGCGGGTTCA	77	1537

[0514]

882262	N/A	N/A	10785	10800	GTCTAGACAGAGAGTC	98	1538
882286	N/A	N/A	11151	11166	AGCCAGTGGCTGAAAC	79	1539
882310	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	14	1540
882334	N/A	N/A	11751	11766	TGCCACAACTCTCGCC	69	1541
882358	N/A	N/A	12005	12020	AGAAATCACGAGGTTG	36	1542
882382	N/A	N/A	12260	12275	TCAATGGGAATCACAG	60	1543
882405	N/A	N/A	12699	12714	ACACATTAAAGGGTAA	89	1544
882428	N/A	N/A	13050	13065	CACTATTAAGAACTTG	67	1545
882452	N/A	N/A	13309	13324	CCCACATGTCCCGTGG	95	1546
882474	N/A	N/A	13995	14010	TTGCAAGAGAACAGCC	61	1547
882496	N/A	N/A	14215	14230	TGCAAAACCAGTACAG	72	1548
882519	N/A	N/A	14639	14654	AGCACATGTCAACAGT	69	1549
882542	N/A	N/A	15091	15106	AACCAGCACAGTTCTC	118	1550
882566	N/A	N/A	15591	15606	GCGCAAGTCTACAGCC	120	1551
882589	N/A	N/A	15854	15869	ATCAGAATGGCGAGTT	53	1552
882612	N/A	N/A	16046	16061	ACCTGAATAGGAAGAT	69	1553
882636	N/A	N/A	16258	16273	TTGGAAAGACAAGTGC	85	1554
882659	N/A	N/A	16464	16479	AGCCATCGGCAGCTGA	86	1555
882683	N/A	N/A	16733	16748	TGGACCCACGAAGATT	62	1556
882707	N/A	N/A	16972	16987	CAGAAACCCTCATCAC	96	1557
882731	N/A	N/A	17367	17382	AAAGAGGCACCCTCCT	138	1558
882755	N/A	N/A	17588	17603	TGCTAGGACACAGCTG	57	1559
882779	N/A	N/A	17862	17877	TCAAAAGTCTTAAGGG	93	1560
882803	N/A	N/A	18111	18126	GAGAAAACTCCTGAGT	95	1561
882826	N/A	N/A	18686	18701	TTTTATGGACCACGCA	69	1562
882850	N/A	N/A	19079	19094	CACAACTGCAGTTTGA	86	1563
882873	N/A	N/A	19343	19358	CCAAAGTTACATCCTA	61	1564
882897	N/A	N/A	5887	5902	CCGCAGAGAGCTAGCA	106	1565

표 23

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	48	195
881085	49	64	3788	3803	TGGACTCGGAGCTGAG	76	1566
881108	462	477	6941	6956	GTCCAGCTGGCTCCGC	47	1567
881132	762	777	N/A	N/A	TGTCACCTGGCAACCA	91	1568
881155	987	1002	13540	13555	GAACAGGACCTGGTCC	75	1569

[0515]

881203	1455	1470	19572	19587	AGAGGAATGGCGGATA	58	1570
881251	1962	1977	20079	20094	ACAAATTAAAGAGCGC	36	1571
881275	2078	2093	20195	20210	TTACATCTTACTTCCC	58	1572
881299	2306	2321	20423	20438	ACTAACTGGCTTCCAG	69	1573
881323	2401	2416	20518	20533	ACCATTACTTAGACAT	35	1574
881347	2539	2554	20656	20671	AGATAGTTAAGTACTT	89	1575
881371	2758	2773	20875	20890	TCAAACTATAATTGGC	26	1576
881395	2839	2854	20956	20971	AGGTATACTTAAGCAA	32	1577
881419	2929	2944	21046	21061	TAGTAAATATCCTGTA	58	1578
881443	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	64	1579
881467	3376	3391	21493	21508	GTTAGCTACAAAGAGC	59	1580
881491	3451	3466	21568	21583	TGTCAAACCCTACTGG	77	1581
881514	3549	3564	21666	21681	CCCCAAAATACTTTGC	0	1582
881538	3730	3745	21847	21862	TTGAAATGGAGCATCC	78	1583
881562	3952	3967	22069	22084	AGACAAGTGCTAGGAT	44	1584
881586	4186	4201	22303	22318	GGAGATATTAATTACT	50	1585
881605	4369	4384	22486	22501	GCTCATTTCACTGTAG	36	1586
881629	4453	4468	22570	22585	CTGTATTTATGCCCTC	40	1587
881653	4584	4599	22701	22716	ACACTGGATCTGAATT	54	1588
881677	4742	4757	22859	22874	AGCCTTCACGCACCAT	70	1589
881701	4976	4991	23093	23108	CATTGGAGGAGGGTTG	102	1590
881725	5183	5198	23300	23315	GTTTGTGAAGCATCCT	35	1591
881749	5220	5235	23337	23352	GATGTATACCAACGAC	32	1592
881773	N/A	N/A	18806	18821	ATGATATTAGAGACTG	26	1593
881797	N/A	N/A	3804	3819	AGCCCTTACCTCGCCC	75	1594
881818	N/A	N/A	4239	4254	GGCCGCCGTGAGCTTG	97	1595
881865	N/A	N/A	4862	4877	CCGCGAAGGCTCCTAC	86	1596
881912	N/A	N/A	5724	5739	CACGGACGGAGGCGGC	82	1597
881933	N/A	N/A	5894	5909	GGAGTACCCGCAGAGA	75	1598
881957	N/A	N/A	6282	6297	AACCGGTAGAGTGAGA	94	1599
881979	N/A	N/A	6682	6697	CGCAGCATCGAACTCC	67	1600
882003	N/A	N/A	7219	7234	CATTGAGGCATACAGT	45	1601
882027	N/A	N/A	7439	7454	ATAAACACCTCAGCTG	79	1602
882051	N/A	N/A	7791	7806	AGGAACTGACCTAACT	69	1603
882075	N/A	N/A	8219	8234	TGATAAGGCACTACTT	65	1604
882098	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	37	1605
882122	N/A	N/A	8754	8769	AGGAAGCACTGGCATT	41	1606
			8858	8873			
			8910	8925			
882145	N/A	N/A	9458	9473	CACGAAGGGCAGTGCC	83	1607
882168	N/A	N/A	9747	9762	ATCTAATCCACAATCA	70	1608
882191	N/A	N/A	10026	10041	CATTAAAGAGTGGTAC	103	1609

[0516]

882215	N/A	N/A	10199	10214	ACTAATTCCATAGAGC	21	1610
882239	N/A	N/A	10519	10534	TGACATGCTTTGTCCT	41	1611
882263	N/A	N/A	10795	10810	ATCAGATGATGTCTAG	103	1612
882287	N/A	N/A	11160	11175	CTCCATTCAAGCCAGT	42	1613
882311	N/A	N/A	11446	11461	GCAAGCTATATTAAAG	29	1614
882335	N/A	N/A	11757	11772	CAAAAGTGCCACAACT	90	1615
882359	N/A	N/A	12008	12023	ATCAGAAATCACGAGG	29	1616
882383	N/A	N/A	12261	12276	ATCAATGGGAATCACA	10	1617
882406	N/A	N/A	12701	12716	ACACACATTAAAGGGT	57	1618
882429	N/A	N/A	13055	13070	AGCATCACTATTAAGA	28	1619
882453	N/A	N/A	13323	13338	TGGAACTCTAGTGTCC	98	1620
882475	N/A	N/A	14002	14017	ACCAGAATTGCAAGAG	40	1621
882497	N/A	N/A	14216	14231	GTGCAAAACCAGTACA	67	1622
882520	N/A	N/A	14640	14655	GAGCACATGTCAACAG	60	1623
882543	N/A	N/A	15112	15127	TCACTTGCCGCCGCCT	51	1624
882567	N/A	N/A	15600	15615	GTTCTAGTCGCGCAAG	73	1625
882590	N/A	N/A	15855	15870	AATCAGAATGGCGAGT	61	1626
882613	N/A	N/A	16052	16067	GTGCAGACCTGAATAG	86	1627
882637	N/A	N/A	16269	16284	CTGGAACATTGTTGGA	54	1628
882660	N/A	N/A	16501	16516	CAGAAAATATGTAACG	78	1629
882684	N/A	N/A	16736	16751	CATTGGACCCACGAAG	72	1630
882708	N/A	N/A	16975	16990	GTTCAGAAACCCTCAT	87	1631
882732	N/A	N/A	17368	17383	GAAAGAGGCACCCTCC	81	1632
882756	N/A	N/A	17597	17612	TAAAAGAGGTGCTAGG	73	1633
882780	N/A	N/A	17889	17904	GTATGTAGCAATGTGA	79	1634
882804	N/A	N/A	18126	18141	CTGGAGAGAACTCATG	62	1635
882827	N/A	N/A	18687	18702	ATTTTATGGACCACGC	51	1636
882851	N/A	N/A	19080	19095	CCACAACTGCAGTTTG	77	1637
882874	N/A	N/A	19346	19361	AGCCCAAAGTTACATC	58	1638
882893	N/A	N/A	4508	4523	CACTAAGTGGGCTCTG	59	1639

표 24

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	23	195
881086	149	164	5176	5191	CCGAACTCTCCGCCTC	64	1640
881133	774	789	10839	10854	ATAAAAGGTTCCTGTC	16	1641

[0517]

881180	1256	1271	17049	17064	TGGAATCTTGGCAGGG	60	1642
881204	1457	1472	19574	19589	ATAGAGGAATGGCGGA	35	1643
881228	1828	1843	19945	19960	AATCAGATGTCACTGA	97	1644
881252	1973	1988	20090	20105	CCTAATCTACAACAAA	85	1645
881276	2124	2139	20241	20256	CCTACATACATTAATA	107	1646
881300	2307	2322	20424	20439	TACTAACTGGCTTCCA	72	1647
881324	2402	2417	20519	20534	AACCATTACTTAGACA	55	1648
881348	2540	2555	20657	20672	CAGATAGTTAAGTACT	56	1649
881372	2760	2775	20877	20892	TGTCAAACTATAATTG	85	1650
881396	2840	2855	20957	20972	TAGGTATACTTAAGCA	21	1651
881420	2933	2948	21050	21065	GTAATAGTAAATATCC	39	1652
881444	3076	3091	21193	21208	CACTAAGCTTGATAAA	111	1653
881468	3377	3392	21494	21509	TGTTAGCTACAAAGAG	53	1654
881492	3456	3471	21573	21588	TGAAATGTCAAACCCT	46	1655
881515	3559	3574	21676	21691	GGATAATATACCCCAA	36	1656
881539	3731	3746	21848	21863	ATTGAAATGGAGCATC	101	1657
881587	4187	4202	22304	22319	AGGAGATATTAATTAC	43	1658
881606	4378	4393	22495	22510	GTAAGGGCTGCTCATT	48	1659
881630	4459	4474	22576	22591	GGCTAGCTGTATTTAT	63	1660
881654	4586	4601	22703	22718	TTACACTGGATCTGAA	62	1661
881678	4755	4770	22872	22887	TGTAAGGTCTGAGAGC	75	1662
881702	4978	4993	23095	23110	TCCATTGGAGGAGGGT	67	1663
881726	5184	5199	23301	23316	AGTTTGTGAAGCATCC	31	1664
881750	5222	5237	23339	23354	ATGATGTATACCAACG	14	1665
881774	N/A	N/A	18807	18822	CATGATATTAGAGACT	44	1666
881798	N/A	N/A	3865	3880	CTGGTTCGCGCTCCGG	93	1667
881819	N/A	N/A	4244	4259	CCGGAGGCCGCCGTGA	87	1668
881842	N/A	N/A	4510	4525	CGCACTAAGTGGGCTC	86	1669
881866	N/A	N/A	4892	4907	GCACAGCCGTCCGCCT	84	1670
881890	N/A	N/A	5492	5507	CGCCACCTGATGCCTC	70	1671
881913	N/A	N/A	5726	5741	CCCACGGACGGAGGCG	109	1672
881934	N/A	N/A	5896	5911	TGGGAGTACCCGCAGA	74	1673
881958	N/A	N/A	6284	6299	ATAACCGGTAGAGTGA	50	1674
881980	N/A	N/A	6683	6698	CCGCAGCATCGAACTC	58	1675
882028	N/A	N/A	7481	7496	GGTCAGAATCTTGAAA	91	1676
882052	N/A	N/A	7795	7810	AAACAGGAACTGACCT	80	1677
882076	N/A	N/A	8220	8235	ATGATAAGGCACTACT	87	1678
882099	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	19	1679
882123	N/A	N/A	8781	8796	TTAAAGGAGTGCAGGA	84	1680
882146	N/A	N/A	9460	9475	CCCACGAAGGGCAGTG	65	1681
882169	N/A	N/A	9751	9766	CCACATCTAATCCACA	33	1682
882192	N/A	N/A	10049	10064	GTGAACATGCCACTCA	38	1683

[0518]

882216	N/A	N/A	10200	10215	TACTAATTCCATAGAG	74	1684
882240	N/A	N/A	10520	10535	ATGACATGCTTTGTCC	54	1685
882264	N/A	N/A	10939	10954	AGCAAACCCTGCACTC	92	1686
882288	N/A	N/A	11215	11230	GGTAAAGGCACATTCC	53	1687
882312	N/A	N/A	11448	11463	TTGCAAGCTATATTAA	66	1688
882336	N/A	N/A	11790	11805	TGGTAGGTCAAACTCC	113	1689
882360	N/A	N/A	12009	12024	CATCAGAAATCACGAG	45	1690
882384	N/A	N/A	12283	12298	GGTAACTGTATGGAAC	24	1691
882407	N/A	N/A	12757	12772	GAATTAGGTGCTTAAT	41	1692
882430	N/A	N/A	13060	13075	TATAGAGCATCACTAT	59	1693
882454	N/A	N/A	13324	13339	GTGGAACTCTAGTGTC	88	1694
882476	N/A	N/A	14021	14036	TAAGAGGCGACTGCTG	145	1695
882498	N/A	N/A	14233	14248	CTCCTATAACTTCTCC	67	1696
882521	N/A	N/A	14643	14658	TACGAGCACATGTCAA	64	1697
882544	N/A	N/A	15146	15161	TAGAATGAGAGGTGTC	71	1698
882568	N/A	N/A	15609	15624	TAATAGTAAGTTCTAG	100	1699
882591	N/A	N/A	15860	15875	AGGCTAATCAGAATGG	58	1700
882614	N/A	N/A	16099	16114	TCAGATACACACCCTC	63	1701
882638	N/A	N/A	16276	16291	AAACGGACTGGAACAT	93	1702
882661	N/A	N/A	16516	16531	GTAACTCAGGCACCAC	53	1703
882685	N/A	N/A	16758	16773	GCTAAAGAACACTGCT	97	1704
882709	N/A	N/A	16981	16996	GACCATGTTCAGAAAC	4	1705
882733	N/A	N/A	17369	17384	GGAAAGAGGCACCCTC	72	1706
882757	N/A	N/A	17640	17655	TATCATATGCCCAATA	68	1707
882781	N/A	N/A	17894	17909	TGCAAGTATGTAGCAA	97	1708
882805	N/A	N/A	18131	18146	AATCACTGGAGAGAAC	71	1709
882828	N/A	N/A	18688	18703	CATTTTATGGACCACG	38	1710
882852	N/A	N/A	19099	19114	GGCCAATGATTTTGTT	94	1711
882875	N/A	N/A	19350	19365	GTAAAGCCCAAAGTTA	73	1712

[0519]

[0520] **실시예 6: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머의 효과**

[0521] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0522] 20,000 세포/웰의 밀도로 배양된 SK-MEL-28 세포는 미처리된 대조군에 대하여 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0523] 표 25 내지 36에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3-10-3 cEt 갭머이다. 갭머는 16개의 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 10개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 3개의 cEt 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고: kkkddddddddddkkk; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'k'는 cEt 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0524] 아래 표 25 내지 36에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 25

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	44	195
881087	151	166	5178	5193	TGCCGAACTCTCCGCC	57	1713
881110	482	497	6961	6976	ACTTTGTACGGGTCTG	61	1714
881134	778	793	10843	10858	AAGCATAAAAGGTTCC	72	1715
881157	1059	1074	13612	13627	GACCACGCCCCTCTCC	45	1716
881181	1263	1278	17056	17071	AGTCACCTGGAATCTT	53	1717
881205	1458	1473	19575	19590	AATAGAGGAATGGCGG	47	1718
881229	1831	1846	19948	19963	GCCAATCAGATGTCAC	54	1719
881253	1974	1989	20091	20106	ACCTAATCTACAACAA	83	1720
881277	2128	2143	20245	20260	AGCTCCTACATACATT	56	1721
881301	2309	2324	20426	20441	TTTACTAACTGGCTTC	55	1722
881325	2432	2447	20549	20564	GGTCAAAAAGATGCAG	49	1723
881349	2541	2556	20658	20673	ACAGATAGTTAAGTAC	65	1724
881373	2770	2785	20887	20902	TTTAAGGCCCTGTCAA	117	1725
881397	2842	2857	20959	20974	GATAGGTATACTTAAG	49	1726
881421	2938	2953	21055	21070	TGGGAGTAATAGTAAA	84	1727
881445	3077	3092	21194	21209	TCACTAAGCTTGATAA	63	1728
881469	3383	3398	21500	21515	CTTCACTGTTAGCTAC	49	1729
881493	3468	3483	21585	21600	TTGCATGGCTAATGAA	58	1730
881516	3560	3575	21677	21692	AGGATAATATACCCCA	26	1731
881540	3733	3748	21850	21865	CAATTGAAATGGAGCA	74	1732
881564	3956	3971	22073	22088	CCTGAGACAAGTGCTA	57	1733
881588	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	20	1734
881607	4380	4395	22497	22512	CTGTAAGGGCTGCTCA	44	1735
881631	4482	4497	22599	22614	TCCCAGAGTTGTTCCA	74	1736
881655	4587	4602	22704	22719	TTTACACTGGATCTGA	75	1737
881679	4756	4771	22873	22888	GTGTAAGGTCTGAGAG	84	1738
881703	4979	4994	23096	23111	TTCCATTGGAGGAGGG	72	1739
881727	5185	5200	23302	23317	CAGTTTGTGAAGCATC	22	1740
881751	5223	5238	23340	23355	CATGATGTATACCAAC	49	1741
881775	N/A	N/A	18808	18823	TCATGATATTAGAGAC	65	1742
881799	N/A	N/A	3874	3889	GTCGAACCTCTGGTTC	110	1743
881820	N/A	N/A	4246	4261	CGCCGGAGGCCGCCGT	97	1744
881843	N/A	N/A	4511	4526	GCGCACTAAGTGGGCT	110	1745

[0525]

881867	N/A	N/A	4893	4908	GGCACAGCCGTCCGCC	89	1746
881891	N/A	N/A	5535	5550	CTGAGAGCCGAGGCCT	117	1747
881914	N/A	N/A	5727	5742	ACCCACGGACGGAGGC	109	1748
881935	N/A	N/A	5903	5918	ACAGAGGTGGGAGTAC	174	1749
881959	N/A	N/A	6285	6300	TATAACCGGTAGAGTG	79	1750
881981	N/A	N/A	6697	6712	ACGATGATAGCTCACC	92	1751
882005	N/A	N/A	7221	7236	TACATTGAGGCATACA	59	1752
882029	N/A	N/A	7547	7562	CCCAAGTGAGGTCACC	80	1753
882053	N/A	N/A	7837	7852	GGCTCCTACATGTTTG	146	1754
882077	N/A	N/A	8222	8237	ACATGATAAGGCACTA	39	1755
882100	N/A	N/A	8470	8485	GCCGAAGCATTTTATC	71	1756
882124	N/A	N/A	8782	8797	GTTAAAGGAGTGCAGG	114	1757
882147	N/A	N/A	9461	9476	TCCCACGAAGGGCAGT	94	1758
882170	N/A	N/A	9788	9803	TCATTTTGATGTCTGG	37	1759
882193	N/A	N/A	10078	10093	GCCAATGCAACTGAAT	64	1760
882217	N/A	N/A	10202	10217	GTTACTAATTCCATAG	51	1761
882241	N/A	N/A	10525	10540	GACAGATGACATGCTT	91	1762
882265	N/A	N/A	10940	10955	GAGCAAACCCTGCACT	116	1763
882289	N/A	N/A	11216	11231	AGGTAAAGGCACATTC	81	1764
882313	N/A	N/A	11469	11484	TCAGATTGAATCCATA	36	1765
882337	N/A	N/A	11793	11808	AGCTGGTAGGTCAAAC	105	1766
882361	N/A	N/A	12050	12065	TTCGAGGTGATTCTCG	95	1767
882385	N/A	N/A	12284	12299	TGGTAACTGTATGGAA	52	1768
882408	N/A	N/A	12758	12773	AGAATTAGGTGCTTAA	39	1769
882431	N/A	N/A	13064	13079	CTATTATAGAGCATCA	45	1770
882455	N/A	N/A	13356	13371	GGCCAACGACTCCACA	77	1771
882477	N/A	N/A	14022	14037	TTAAGAGGCGACTGCT	88	1772
882499	N/A	N/A	14244	14259	CTTATAGCACTCTCCT	67	1773
882522	N/A	N/A	14645	14660	AGTACGAGCACATGTC	66	1774
882545	N/A	N/A	15191	15206	AAGGATGGGACCGCCC	61	1775
882569	N/A	N/A	15613	15628	AGATTAATAGTAAGTT	96	1776
882592	N/A	N/A	15864	15879	ACACAGGCTAATCAGA	93	1777
882615	N/A	N/A	16100	16115	ATCAGATACACACCCT	108	1778
882639	N/A	N/A	16278	16293	CAAAACGGACTGGAAC	84	1779
882662	N/A	N/A	16517	16532	CGTAACTCAGGCACCA	70	1780
882686	N/A	N/A	16762	16777	GACAGCTAAAGAACAC	81	1781
882710	N/A	N/A	16993	17008	CCACAAGAAAGAGACC	109	1782
882734	N/A	N/A	17400	17415	CGACAACTTTCCTGAA	79	1783
882758	N/A	N/A	17644	17659	CAAATATCATATGCCC	31	1784
882782	N/A	N/A	17904	17919	TAATAATGCTTGCAAG	88	1785
882806	N/A	N/A	18135	18150	AGTCAATCACTGGAGA	40	1786
882829	N/A	N/A	18691	18706	ATTCATTTTATGGACC	58	1787

[0526]

882853	N/A	N/A	19108	19123	GGTAATTTAGGCCAAT	65	1788
882876	N/A	N/A	19366	19381	CTAAGGAGACAGTAAC	71	1789

표 26

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	42	195
881088	157	172	5184	5199	CGCTCATGCCGAACTC	89	1790
881111	485	500	6964	6979	TACACTTTGTACGGGT	72	1791
881135	782	797	10847	10862	GCACAAGCATAAAAGG	84	1792
881158	1062	1077	13615	13630	GAGGACCACGCCCCTC	103	1793
881182	1269	1284	17062	17077	GCATAGAGTCACCTGG	61	1794
881206	1459	1474	19576	19591	GAATAGAGGAATGGCG	61	1795
881230	1832	1847	19949	19964	TGCCAATCAGATGTCA	78	1796
881254	1975	1990	20092	20107	GACCTAATCTACAACA	67	1797
881278	2150	2165	20267	20282	AAGTGTCTTCCACAAG	46	1798
881302	2310	2325	20427	20442	GTTTACTAACTGGCTT	73	1799
881326	2443	2458	20560	20575	TAAAGAATGAGGGTCA	55	1800
881350	2543	2558	20660	20675	GAACAGATAGTTAAGT	83	1801
881374	2771	2786	20888	20903	TTTTAAGGCCCTGTCA	82	1802
881398	2843	2858	20960	20975	TGATAGGTATACTTAA	72	1803
881422	2957	2972	21074	21089	CGCAATCTTCTGCTGA	36	1804
881446	3079	3094	21196	21211	GCTCACTAAGCTTGAT	44	1805
881470	3390	3405	21507	21522	GGTAAATCTTCACTGT	35	1806
881494	3475	3490	21592	21607	ATCCATGTTGCATGGC	39	1807
881517	3561	3576	21678	21693	TAGGATAATATACCCC	26	1808
881541	3734	3749	21851	21866	GCAATTGAAATGGAGC	76	1809
881565	3979	3994	22096	22111	AGGAAGCCGTTCCTTT	58	1810
881589	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	34	1811
881608	4381	4396	22498	22513	ACTGTAAGGGCTGCTC	31	1812
881632	4495	4510	22612	22627	GAGTACCCAAGACTCC	75	1813
881656	4588	4603	22705	22720	GTTTACACTGGATCTG	39	1814
881680	4765	4780	22882	22897	CAAAATGGTGTGTAAG	75	1815
881704	4983	4998	23100	23115	GAATTTCCATTGGAGG	57	1816
881728	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	15	1817
881752	5224	5239	23341	23356	TCATGATGTATACCAA	35	1818
881776	N/A	N/A	18810	18825	AATCATGATATTAGAG	69	1819

[0527]

881800	N/A	N/A	3880	3895	CTGGAGGTCGAACCTC	98	1820
881821	N/A	N/A	4257	4272	GGTGAGCACCGCGCCG	108	1821
881844	N/A	N/A	4522	4537	GCCCAGCTAGCGCGCA	71	1822
881868	N/A	N/A	4909	4924	GCGCATCCCCTGGGCG	104	1823
881892	N/A	N/A	5538	5553	CCGCTGAGAGCCGAGG	104	1824
881915	N/A	N/A	5730	5745	GGGACCCACGGACGGA	91	1825
881936	N/A	N/A	5972	5987	CTCTAGACAGAGGCCC	80	1826
881960	N/A	N/A	6286	6301	TTATAACCGGTAGAGT	62	1827
881982	N/A	N/A	6761	6776	GGTTTATTAGCTTTCT	101	1828
882006	N/A	N/A	7226	7241	CCATATACATTGAGGC	56	1829
882030	N/A	N/A	7574	7589	ATAAAGGACCCCGCCA	82	1830
882054	N/A	N/A	8019	8034	GGCAAGTTCTGCTGTC	42	1831
882078	N/A	N/A	8226	8241	TTTCACATGATAAGGC	57	1832
882101	N/A	N/A	8471	8486	AGCCGAAGCATTTTAT	56	1833
882125	N/A	N/A	9093	9108	CTAAAGGAGTGCAGGA	94	1834
882148	N/A	N/A	9467	9482	ATAAGATCCCACGAAG	142	1835
882171	N/A	N/A	9816	9831	AGCTAATGAGAGCTTC	83	1836
882194	N/A	N/A	10086	10101	CTTGAAAAGCCAATGC	42	1837
882218	N/A	N/A	10203	10218	GGTTACTAATTCCATA	44	1838
882242	N/A	N/A	10526	10541	AGACAGATGACATGCT	50	1839
882266	N/A	N/A	11013	11028	TCTAAAGTCCCATCGA	69	1840
882290	N/A	N/A	11220	11235	GTAAAGGTAAAGGCAC	58	1841
882314	N/A	N/A	11528	11543	GGTAAGATCTCCATGG	55	1842
882338	N/A	N/A	11798	11813	GAAAGAGCTGGTAGGT	100	1843
882362	N/A	N/A	12054	12069	GCCATTCGAGGTGATT	44	1844
882386	N/A	N/A	12355	12370	ACCAAGCTGGGTTTGC	47	1845
882409	N/A	N/A	12760	12775	ATAGAATTAGGTGCTT	36	1846
882432	N/A	N/A	13065	13080	CCTATTATAGAGCATC	32	1847
882456	N/A	N/A	13361	13376	CTCGAGGCCAACGACT	99	1848
882478	N/A	N/A	14025	14040	GTTTTAAGAGGCGACT	67	1849
882500	N/A	N/A	14246	14261	AACTTATAGCACTCTC	72	1850
882523	N/A	N/A	14648	14663	AGAAGTACGAGCACAT	56	1851
882546	N/A	N/A	15192	15207	GAAGGATGGGACCGCC	59	1852
882570	N/A	N/A	15617	15632	TCACAGATTAATAGTA	77	1853
882593	N/A	N/A	15867	15882	CCTACACAGGCTAATC	87	1854
882616	N/A	N/A	16101	16116	TATCAGATACACACCC	81	1855
882640	N/A	N/A	16279	16294	ACAAAACGGACTGGAA	86	1856
882663	N/A	N/A	16535	16550	TGCTACTGCGGACATC	57	1857
882687	N/A	N/A	16763	16778	CGACAGCTAAAGAACA	63	1858
882711	N/A	N/A	17000	17015	TAGAAGCCCACAAGAA	99	1859
882735	N/A	N/A	17402	17417	TACGACAACTTTCCTG	59	1860
882759	N/A	N/A	17662	17677	GAAAGATTCAGCCTCT	55	1861

[0528]

882783	N/A	N/A	17906	17921	GTTAATAATGCTTGCA	98	1862
882807	N/A	N/A	18141	18156	TTATTAAGTCAATCAC	101	1863
882830	N/A	N/A	18714	18729	CTCATAGGTGTACACG	41	1864
882854	N/A	N/A	19114	19129	CTGCAGGGTAATTTAG	66	1865
882877	N/A	N/A	19379	19394	CAGCACTCAGATTCTA	88	1866

표 27

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	41	195
668855	783	798	10848	10863	GGCACAAGCATAAAAG	99	1867
690520	4222	4237	22339	22354	AAATGAGTCGGTCACT	45	1868
881089	165	180	5192	5207	GCTCACCGCGCTCATG	52	1869
881112	486	501	6965	6980	GTACACTTTGTACGGG	36	1870
881159	1067	1082	13620	13635	ATCCAGAGGACCACGC	81	1871
881183	1270	1285	17063	17078	AGCATAGAGTCACCTG	37	1872
881207	1460	1475	19577	19592	TGAATAGAGGAATGGC	79	1873
881231	1844	1859	19961	19976	AATAAGCTCATCTGCC	64	1874
881255	1978	1993	20095	20110	CAAGACCTAATCTACA	88	1875
881279	2151	2166	20268	20283	CAAGTGTCTTCCACAA	35	1876
881303	2311	2326	20428	20443	AGTTTACTAACTGGCT	37	1877
881327	2444	2459	20561	20576	CTAAAGAATGAGGGTC	38	1878
881351	2545	2560	20662	20677	GGGAACAGATAGTTAA	74	1879
881375	2773	2788	20890	20905	AATTTTAAGGCCCTGT	76	1880
881399	2844	2859	20961	20976	GTGATAGGTATACTTA	35	1881
881423	2958	2973	21075	21090	ACGCAATCTTCTGCTG	48	1882
881447	3086	3101	21203	21218	GCTCACTGCTCACTAA	67	1883
881471	3391	3406	21508	21523	AGGTAAATCTTCACTG	46	1884
881495	3479	3494	21596	21611	ACATATCCATGTTGCA	21	1885
881518	3562	3577	21679	21694	TTAGGATAATATACCC	48	1886
881542	3785	3800	21902	21917	ACTGTTAAAGCAGCAT	29	1887
881566	3980	3995	22097	22112	GAGGAAGCCGTTCCTT	49	1888
881609	4383	4398	22500	22515	ATACTGTAAGGGCTGC	46	1889
881633	4504	4519	22621	22636	AAGAGGTGCGAGTACC	66	1890
881657	4590	4605	22707	22722	AAGTTTACACTGGATC	42	1891
881681	4786	4801	22903	22918	GGGCATGTAAAACATA	77	1892
881705	4985	5000	23102	23117	GGGAATTTCCATTGGA	56	1893

[0529]

881729	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	31	1894
881753	5226	5241	23343	23358	ATTCATGATGTATACC	38	1895
881777	N/A	N/A	18811	18826	CAATCATGATATTAGA	62	1896
881801	N/A	N/A	3897	3912	GGGTACCCTGCGCTGC	56	1897
881822	N/A	N/A	4292	4307	CCAAATGTGGAGCTCC	77	1898
881845	N/A	N/A	4542	4557	CGAATAGGACCCCTAT	91	1899
881869	N/A	N/A	4916	4931	GGCCCGGGCGCATCCC	95	1900
881893	N/A	N/A	5548	5563	CCCCGCGGTCCCGCTG	59	1901
881916	N/A	N/A	5749	5764	ACGCACGGAGAGGGCG	99	1902
881937	N/A	N/A	5974	5989	AGCTCTAGACAGAGGC	65	1903
881961	N/A	N/A	6287	6302	TTTATAACCGGTAGAG	46	1904
881983	N/A	N/A	6783	6798	CGAAAAGTCAAAATAC	100	1905
882007	N/A	N/A	7228	7243	CCCCATATACATTGAG	63	1906
882031	N/A	N/A	7576	7591	ACATAAAGGACCCCGC	72	1907
882055	N/A	N/A	8027	8042	TAGCAAATGGCAAGTT	83	1908
882079	N/A	N/A	8248	8263	GAAGAGATCAGCTGCC	58	1909
882102	N/A	N/A	8475	8490	TGACAGCCGAAGCATT	62	1910
882126	N/A	N/A	9094	9109	GCTAAAGGAGTGCAGG	93	1911
882149	N/A	N/A	9468	9483	AATAAGATCCCACGAA	85	1912
882172	N/A	N/A	9820	9835	ACCCAGCTAATGAGAG	65	1913
882195	N/A	N/A	10098	10113	CTGCAAATCCCTCTTG	133	1914
882219	N/A	N/A	10230	10245	CAGTTCTAAGCATTGC	67	1915
882243	N/A	N/A	10551	10566	GACTAACAGGGAGACT	109	1916
882267	N/A	N/A	11014	11029	GTCTAAAGTCCCATCG	60	1917
882291	N/A	N/A	11251	11266	CGTGAGAATGTTGGCT	51	1918
882315	N/A	N/A	11533	11548	TAGTAGGTAAGATCTC	77	1919
882339	N/A	N/A	11799	11814	AGAAAGAGCTGGTAGG	64	1920
882363	N/A	N/A	12074	12089	CCCAAAGAGAGTGGGT	100	1921
882387	N/A	N/A	12364	12379	GTTGAAAGAACCAAGC	89	1922
882410	N/A	N/A	12761	12776	TATAGAATTAGGTGCT	60	1923
882433	N/A	N/A	13112	13127	GGAACAAGTGTATCTT	24	1924
882457	N/A	N/A	13367	13382	CACCACCTCGAGGCCA	76	1925
882479	N/A	N/A	14027	14042	CTGTTTTAAGAGGCGA	42	1926
882501	N/A	N/A	14250	14265	AGCCAACTTATAGCAC	46	1927
882524	N/A	N/A	14649	14664	CAGAAGTACGAGCACA	53	1928
882547	N/A	N/A	15195	15210	CAAGAAGGATGGGACC	75	1929
882571	N/A	N/A	15619	15634	GCTCACAGATTAATAG	84	1930
882594	N/A	N/A	15871	15886	TACACCTACACAGGCT	81	1931
882617	N/A	N/A	16121	16136	CTGCAGAACAGACGCG	89	1932
882641	N/A	N/A	16280	16295	TACAAAACGGACTGGA	62	1933
882664	N/A	N/A	16551	16566	CATAATCCAGTATCTG	82	1934
882688	N/A	N/A	16767	16782	TAGTCGACAGCTAAAG	54	1935

[0530]

882712	N/A	N/A	17001	17016	GTAGAAGCCCACAAGA	104	1936
882736	N/A	N/A	17404	17419	AATACGACAACTTTCC	50	1937
882760	N/A	N/A	17664	17679	TTGAAAGATTCAGCCT	97	1938
882784	N/A	N/A	17918	17933	GCATGCAAGCCCGTTA	101	1939
882808	N/A	N/A	18183	18198	TTGTTAACAATGTATC	53	1940
882831	N/A	N/A	18715	18730	ACTCATAGGTGTACAC	55	1941
882855	N/A	N/A	19126	19141	GTCTGAGGGAATCTGC	51	1942
882878	N/A	N/A	19384	19399	TTAAACAGCACTCAGA	67	1943

표 28

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	20	195
690521	4224	4239	22341	22356	GTAAATGAGTCGGTCA	21	1944
881090	170	185	5197	5212	CCGCAGCTCACCGCGC	64	1945
881113	488	503	6967	6982	CTGTACACTTTGTACG	66	1946
881136	837	852	10902	10917	GGCAGACCTTATGCTT	79	1947
881160	1071	1086	13624	13639	GGCCATCCAGAGGACC	75	1948
881184	1271	1286	17064	17079	AAGCATAGAGTCACCT	64	1949
881208	1461	1476	19578	19593	TTGAATAGAGGAATGG	58	1950
881232	1886	1901	20003	20018	GTCTACAGAACACAAG	76	1951
881256	1984	1999	20101	20116	TTCCAGCAAGACCTAA	73	1952
881280	2152	2167	20269	20284	GCAAGTGTCTTCCACA	23	1953
881304	2312	2327	20429	20444	AAGTTTACTAACTGGC	37	1954
881328	2462	2477	20579	20594	CGAAGAATTTTAGCAT	42	1955
881352	2546	2561	20663	20678	AGGGAACAGATAGTTA	66	1956
881376	2774	2789	20891	20906	TAATTTTAAGGCCCTG	61	1957
881400	2845	2860	20962	20977	AGTGATAGGTATACTT	61	1958
881424	2962	2977	21079	21094	AGCTACGCAATCTTCT	53	1959
881448	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	36	1960
881472	3394	3409	21511	21526	ACGAGGTAAATCTTCA	39	1961
881496	3480	3495	21597	21612	TACATATCCATGTTGC	26	1962
881519	3564	3579	21681	21696	CCTTAGGATAATATAC	77	1963
881543	3787	3802	21904	21919	CCACTGTTAAAGCAGC	34	1964
881567	3983	3998	22100	22115	AATGAGGAAGCCGTTC	53	1965
881610	4384	4399	22501	22516	AATACTGTAAGGGCTG	36	1966
881634	4506	4521	22623	22638	CCAAGAGGTGCGAGTA	67	1967

[0531]

881658	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	35	1968
881682	4802	4817	22919	22934	ATCAGTCTCAAAAACG	59	1969
881706	4989	5004	23106	23121	ACACGGGAATTTCCAT	44	1970
881730	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	61	1971
881754	5248	5263	23365	23380	TTGCAGAGCAATTTAC	50	1972
881778	N/A	N/A	18814	18829	CATCAATCATGATATT	75	1973
881823	N/A	N/A	4304	4319	GCTCGGAGCGACCCAA	92	1974
881846	N/A	N/A	4543	4558	CCGAATAGGACCCCTA	68	1975
881870	N/A	N/A	4920	4935	GGCCGGCCCGGGCGCA	99	1976
881894	N/A	N/A	5566	5581	CAGGACCCGGCTCCCG	86	1977
881917	N/A	N/A	5752	5767	CGGACGCACGGAGAGG	72	1978
881938	N/A	N/A	5982	5997	AGGGAGACAGCTCTAG	75	1979
881962	N/A	N/A	6290	6305	GTATTTATAACCGGTA	33	1980
881984	N/A	N/A	7014	7029	CAAATTCAGGAGAGCC	81	1981
882008	N/A	N/A	7247	7262	ACATATTCAATGCACC	53	1982
882032	N/A	N/A	7578	7593	TGACATAAAGGACCCC	52	1983
882056	N/A	N/A	8032	8047	AGCCATAGCAAATGGC	95	1984
882080	N/A	N/A	8302	8317	CTTTTACCCACCAAAG	82	1985
882103	N/A	N/A	8481	8496	TTAGACTGACAGCCGA	47	1986
882127	N/A	N/A	9278	9293	CAATTAGCTCTTCTAT	86	1987
882150	N/A	N/A	9471	9486	TTAAATAAGATCCCAC	77	1988
882173	N/A	N/A	9835	9850	CTAGATTCTCCCTGCA	66	1989
882196	N/A	N/A	10110	10125	AACCAGCCCTTGCTGC	79	1990
882220	N/A	N/A	10237	10252	CTTTACACAGTTCTAA	113	1991
882244	N/A	N/A	10554	10569	ACTGACTAACAGGGAG	51	1992
882268	N/A	N/A	11021	11036	AGCAAGTGTCTAAAGT	38	1993
882292	N/A	N/A	11271	11286	TCCAAGCAATTATTCC	88	1994
882316	N/A	N/A	11534	11549	ATAGTAGGTAAGATCT	113	1995
882340	N/A	N/A	11800	11815	TAGAAAGAGCTGGTAG	91	1996
882364	N/A	N/A	12075	12090	CCCCAAAGAGAGTGGG	111	1997
882388	N/A	N/A	12372	12387	GCCCATGAGTTGAAAG	68	1998
882411	N/A	N/A	12762	12777	ATATAGAATTAGGTGC	84	1999
882434	N/A	N/A	13113	13128	AGGAACAAGTGTATCT	54	2000
882502	N/A	N/A	14254	14269	ACAGAGCCAACTTATA	94	2001
882525	N/A	N/A	14652	14667	ACCCAGAAGTACGAGC	79	2002
882548	N/A	N/A	15218	15233	CCCATGAACACCATGC	68	2003
882572	N/A	N/A	15635	15650	GCCAAGACCAGCTCTT	70	2004
882595	N/A	N/A	15872	15887	CTACACCTACACAGGC	84	2005
882618	N/A	N/A	16132	16147	CGCTACAGCTTCTGCA	80	2006
882642	N/A	N/A	16281	16296	ATACAAAACGGACTGG	85	2007
882665	N/A	N/A	16553	16568	CACATAATCCAGTATC	57	2008
882689	N/A	N/A	16773	16788	AGGAACTAGTCGACAG	60	2009

[0532]

882713	N/A	N/A	17133	17148	TGTAACTGAGGACTCA	102	2010
882737	N/A	N/A	17405	17420	AAATACGACAACTTTC	79	2011
882761	N/A	N/A	17676	17691	TGCTTGAATTCCTTGA	33	2012
882785	N/A	N/A	17923	17938	GCTCAGCATGCAAGCC	100	2013
882809	N/A	N/A	18225	18240	GCTTATCAATGCCAAG	60	2014
882832	N/A	N/A	18716	18731	AACTCATAGGTGTACA	39	2015
882856	N/A	N/A	19154	19169	TCAAGTAAAGTGATCA	52	2016
882879	N/A	N/A	19387	19402	CTATTAAACAGCACTC	82	2017
882890	N/A	N/A	3949	3964	GTGGGAGTCGGAGCTC	83	2018
882906	N/A	N/A	13375	13390	GCCAAGGACACCACCT	102	2019
882908	N/A	N/A	14061	14076	GTATTTGTCGAGATCA	41	2020

표 29

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	33	195
690522	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	15	2021
881091	186	201	5213	5228	GCGGAGCTTCCCGTTG	67	2022
881114	495	510	6974	6989	AACAATCCTGTACACT	78	2023
881161	1088	1103	13641	13656	GCATAGAGCCCGTCGG	50	2024
881185	1272	1287	17065	17080	AAAGCATAGAGTCACC	66	2025
881209	1532	1547	19649	19664	CCGTATCCCCGTATCA	65	2026
881233	1891	1906	20008	20023	TGGCAGTCTACAGAAC	122	2027
881257	2001	2016	20118	20133	GGCAAGTTTTCTCTGT	64	2028
881281	2154	2169	20271	20286	CAGCAAGTGTCTTCCA	36	2029
881305	2313	2328	20430	20445	GAAGTTTACTAACTGG	43	2030
881329	2463	2478	20580	20595	GCGAAGAATTTTAGCA	88	2031
881353	2547	2562	20664	20679	AAGGGAACAGATAGTT	80	2032
881377	2775	2790	20892	20907	GTAATTTTAAGGCCCT	45	2033
881401	2846	2861	20963	20978	AAGTGATAGGTATACT	50	2034
881425	2965	2980	21082	21097	GAGAGCTACGCAATCT	43	2035
881449	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	38	2036
881473	3395	3410	21512	21527	AACGAGGTAAATCTTC	49	2037
881497	3484	3499	21601	21616	CCAATACATATCCATG	40	2038
881520	3566	3581	21683	21698	TCCCTTAGGATAATAT	52	2039
881544	3788	3803	21905	21920	TCCACTGTTAAAGCAG	45	2040
881568	3984	3999	22101	22116	GAATGAGGAAGCCGTT	61	2041

[0533]

881611	4385	4400	22502	22517	CAATACTGTAAGGGCT	44	2042
881635	4507	4522	22624	22639	GCCAAGAGGTGCGAGT	65	2043
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	15	2044
881683	4808	4823	22925	22940	ATCGAGATCAGTCTCA	24	2045
881707	4991	5006	23108	23123	CAACACGGGAATTTCC	45	2046
881731	5191	5206	23308	23323	CTACCTCAGTTTGTGA	59	2047
881755	N/A	N/A	18767	18782	CTAAACTCCTAAGTAC	86	2048
881779	N/A	N/A	18827	18842	GCTGAATGCTCTCCAT	48	2049
881802	N/A	N/A	3965	3980	GCTCAGCGCAGATGGG	102	2050
881824	N/A	N/A	4310	4325	CGCAAGGCTCGGAGCG	90	2051
881847	N/A	N/A	4544	4559	CCCGAATAGGACCCCT	60	2052
881871	N/A	N/A	4932	4947	AGGCACCTTCGCGGCC	82	2053
881918	N/A	N/A	5754	5769	CGCGGACGCACGGAGA	81	2054
881939	N/A	N/A	5995	6010	CGCGCAAAGGGCAAGG	66	2055
881963	N/A	N/A	6292	6307	GGGTATTTATAACCGG	41	2056
881985	N/A	N/A	7032	7047	TGCCTCTGTTAGGTGA	66	2057
882009	N/A	N/A	7268	7283	TTGAAAGACTAACTGG	80	2058
882033	N/A	N/A	7580	7595	TGTGACATAAAGGACC	73	2059
882057	N/A	N/A	8040	8055	GTTGGAGCAGCCATAG	69	2060
882081	N/A	N/A	8329	8344	CAAAAGTACCACAGGG	60	2061
882104	N/A	N/A	8484	8499	TTATTAGACTGACAGC	63	2062
882128	N/A	N/A	9279	9294	GCAATTAGCTCTTCTA	79	2063
882151	N/A	N/A	9525	9540	CTATATAAAAAGTGGG	84	2064
882174	N/A	N/A	9837	9852	TGCTAGATTCTCCCTG	67	2065
882197	N/A	N/A	10114	10129	TGGAAACCAGCCCTTG	52	2066
882221	N/A	N/A	10250	10265	ACCTACTCCATCACTT	103	2067
882245	N/A	N/A	10559	10574	CTGTAACTGACTAACA	77	2068
882269	N/A	N/A	11022	11037	AAGCAAGTGTCTAAAG	71	2069
882293	N/A	N/A	11278	11293	CTACACTTCCAAGCAA	105	2070
882317	N/A	N/A	11535	11550	TATAGTAGGTAAGATC	87	2071
882341	N/A	N/A	11801	11816	CTAGAAAGAGCTGGTA	85	2072
882365	N/A	N/A	12087	12102	TCAGACAGTGCGCCCC	74	2073
882389	N/A	N/A	12379	12394	AAATATCGCCCATGAG	61	2074
882412	N/A	N/A	12763	12778	TATATAGAATTAGGTG	116	2075
882435	N/A	N/A	13115	13130	TAAGGAACAAGTGTAT	82	2076
882458	N/A	N/A	13393	13408	CCGGAGTCAGTGCTGG	107	2077
882480	N/A	N/A	14062	14077	CGTATTTGTCGAGATC	50	2078
882503	N/A	N/A	14256	14271	TCACAGAGCCAACTTA	112	2079
882526	N/A	N/A	14656	14671	TTACACCCAGAAGTAC	95	2080
882549	N/A	N/A	15312	15327	GCCCATGTGAGCTCTT	50	2081
882573	N/A	N/A	15704	15719	GAACACTTTGAGGTGA	86	2082
882596	N/A	N/A	15874	15889	GACTACACCTACACAG	68	2083

[0534]

882619	N/A	N/A	16135	16150	AGCCGCTACAGCTTCT	108	2084
882643	N/A	N/A	16282	16297	GATACAAAACGGACTG	56	2085
882666	N/A	N/A	16556	16571	GCCCACATAATCCAGT	78	2086
882690	N/A	N/A	16774	16789	GAGGAACTAGTCGACA	61	2087
882714	N/A	N/A	17139	17154	TAGGAGTGTAACTGAG	63	2088
882738	N/A	N/A	17406	17421	GAAATACGACAACTTT	78	2089
882762	N/A	N/A	17693	17708	TACGAGAGGGTCTGAT	100	2090
882786	N/A	N/A	17936	17951	TTTACCTGGTATTGCT	62	2091
882810	N/A	N/A	18226	18241	TGCTTATCAATGCCAA	30	2092
882833	N/A	N/A	18717	18732	GAACTCATAGGTGTAC	33	2093
882880	N/A	N/A	19389	19404	CACTATTAAACAGCAC	81	2094
882916	N/A	N/A	19155	19170	ATCAAGTAAAGTGATC	71	2095

표 30

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	29	195
690523	4230	4245	22347	22362	TCAGTTGTAAATGAGT	28	2096
881092	187	202	5214	5229	GGCGGAGCTTCCCGTT	74	2097
881115	498	513	6977	6992	AGGAACAATCCTGTAC	84	2098
881162	1089	1104	13642	13657	CGCATAGAGCCCGTCG	47	2099
881186	1273	1288	17066	17081	CAAAGCATAGAGTCAC	64	2100
881210	1534	1549	19651	19666	CCCCGTATCCCCGTAT	55	2101
881234	1896	1911	20013	20028	AATGATGGCAGTCTAC	67	2102
881258	2014	2029	20131	20146	GTCAATACTGAAAGGC	34	2103
881282	2155	2170	20272	20287	TCAGCAAGTGTCTTCC	34	2104
881306	2316	2331	20433	20448	TAGGAAGTTTACTAAC	64	2105
881330	2464	2479	20581	20596	TGCGAAGAATTTTAGC	59	2106
881354	2548	2563	20665	20680	GAAGGGAACAGATAGT	83	2107
881378	2776	2791	20893	20908	AGTAATTTTAAGGCCC	40	2108
881402	2847	2862	20964	20979	TAAGTGATAGGTATAC	40	2109
881426	2972	2987	21089	21104	CACATTTGAGAGCTAC	26	2110
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	37	2111
881474	3396	3411	21513	21528	GAACGAGGTAAATCTT	44	2112
881498	3485	3500	21602	21617	CCCAATACATATCCAT	26	2113
881521	3600	3615	21717	21732	CGTGAAACAGCAGTTC	60	2114
881545	3789	3804	21906	21921	CTCCACTGTTAAAGCA	48	2115

[0535]

881569	3986	4001	22103	22118	AGGAATGAGGAAGCCG	44	2116
881612	4387	4402	22504	22519	AACAATACTGTAAGGG	49	2117
881636	4508	4523	22625	22640	AGCCAAGAGGTGCGAG	62	2118
881660	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	15	2119
881684	4809	4824	22926	22941	CATCGAGATCAGTCTC	35	2120
881708	4993	5008	23110	23125	AGCAACACGGGAATTT	43	2121
881732	5197	5212	23314	23329	CATTATCTACCTCAGT	65	2122
881756	N/A	N/A	18768	18783	GCTAAACTCCTAAGTA	70	2123
881780	N/A	N/A	18828	18843	AGCTGAATGCTCTCCA	22	2124
881803	N/A	N/A	3993	4008	GGCCTTGGAGCCCAAA	80	2125
881825	N/A	N/A	4311	4326	ACGCAAGGCTCGGAGC	79	2126
881848	N/A	N/A	4545	4560	CCCCGAATAGGACCCC	44	2127
881872	N/A	N/A	4937	4952	GAAGAAGGCACCTTCG	75	2128
881896	N/A	N/A	5646	5661	GCAAAACCCCTCAAGC	80	2129
881919	N/A	N/A	5755	5770	GCGCGGACGCACGGAG	98	2130
881940	N/A	N/A	6001	6016	TGCACTCGCGCAAAGG	72	2131
881964	N/A	N/A	6315	6330	GCCAAGTTGAAGACAC	43	2132
881986	N/A	N/A	7057	7072	AGTTAAGGTGCCTCAA	101	2133
882010	N/A	N/A	7304	7319	TAACAAGTTATCCAGT	88	2134
882034	N/A	N/A	7593	7608	TGCGAATGTGCCTTGT	57	2135
882058	N/A	N/A	8095	8110	CAGCACCGTGTGGAAA	49	2136
882082	N/A	N/A	8335	8350	TGGCACCAAAAGTACC	66	2137
882105	N/A	N/A	8485	8500	CTTATTAGACTGACAG	59	2138
882129	N/A	N/A	9287	9302	CCACATTAGCAATTAG	81	2139
882152	N/A	N/A	9550	9565	TTTATGAGCTTCCACA	46	2140
882175	N/A	N/A	9843	9858	CCGCATTGCTAGATTC	28	2141
882198	N/A	N/A	10115	10130	TTGGAAACCAGCCCTT	61	2142
882222	N/A	N/A	10253	10268	TCTACCTACTCCATCA	53	2143
882246	N/A	N/A	10580	10595	AGGAAACTTGGAGCGC	23	2144
882270	N/A	N/A	11025	11040	GCAAAGCAAGTGTCTA	57	2145
882294	N/A	N/A	11313	11328	GAAGGATGATCAGCTT	74	2146
882318	N/A	N/A	11536	11551	TTATAGTAGGTAAGAT	98	2147
882342	N/A	N/A	11819	11834	TGCAAGCCTCATTCAC	58	2148
882366	N/A	N/A	12089	12104	AGTCAGACAGTGCGCC	90	2149
882390	N/A	N/A	12380	12395	AAAATATCGCCCATGA	59	2150
882413	N/A	N/A	12827	12842	TGACATCATTTAGGTA	46	2151
882436	N/A	N/A	13133	13148	GGCCACCGACTCTTTT	87	2152
882459	N/A	N/A	13780	13795	ATAACGAGGTGCCTTA	87	2153
882481	N/A	N/A	14077	14092	CGCCACATCAGCAGAC	88	2154
882527	N/A	N/A	14658	14673	ACTTACACCCAGAAGT	110	2155
882550	N/A	N/A	15328	15343	GGCCTTAGCCTTCCTG	83	2156
882574	N/A	N/A	15765	15780	GCAGAAGCTGGTTGGC	42	2157

[0536]

882597	N/A	N/A	15877	15892	TGAGACTACACCTACA	81	2158
882620	N/A	N/A	16140	16155	ACAGGAGCCGCTACAG	69	2159
882644	N/A	N/A	16284	16299	AAGATACAAAACGGAC	61	2160
882667	N/A	N/A	16568	16583	CCTCACTACAGAGCCC	76	2161
882691	N/A	N/A	16778	16793	TCAAGAGGAACTAGTC	76	2162
882715	N/A	N/A	17140	17155	GTAGGAGTGTAACTGA	59	2163
882739	N/A	N/A	17407	17422	GGAAATACGACAACTT	37	2164
882763	N/A	N/A	17694	17709	TTACGAGAGGGTCTGA	49	2165
882787	N/A	N/A	17937	17952	TTTTACCTGGTATTGC	102	2166
882811	N/A	N/A	18247	18262	GATCATCAACTTCTTA	53	2167
882834	N/A	N/A	18719	18734	TGGAACTCATAGGTGT	38	2168
882857	N/A	N/A	19164	19179	CTGCATCAAATCAAGT	53	2169
882881	N/A	N/A	19390	19405	TCACTATTAAACAGCA	84	2170
882910	N/A	N/A	14263	14278	GTTCATATCACAGAGC	55	2171

표 31

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	23	195
690526	4234	4249	22351	22366	GGTTTCAGTTGTAAAT	42	2172
881093	193	208	5220	5235	GCCACTGGCGGAGCTT	77	2173
881116	554	569	7872	7887	ATGGACATCTGCGGGT	50	2174
881163	1090	1105	13643	13658	TCGCATAGAGCCCGTC	43	2175
881187	1274	1289	17067	17082	CCAAAGCATAGAGTCA	42	2176
881211	1539	1554	19656	19671	CAAGACCCCGTATCCC	56	2177
881235	1897	1912	20014	20029	CAATGATGGCAGTCTA	60	2178
881259	2015	2030	20132	20147	TGTCAATACTGAAAGG	64	2179
881283	2156	2171	20273	20288	CTCAGCAAGTGTCTTC	55	2180
881307	2317	2332	20434	20449	ATAGGAAGTTTACTAA	87	2181
881331	2465	2480	20582	20597	ATGCGAAGAATTTTAG	79	2182
881355	2583	2598	20700	20715	GGACAGCCAAACAAAC	93	2183
881379	2778	2793	20895	20910	CAAGTAATTTTAAGGC	59	2184
881403	2849	2864	20966	20981	TGTAAGTGATAGGTAT	47	2185
881427	2973	2988	21090	21105	ACACATTTGAGAGCTA	31	2186
881451	3254	3269	21371	21386	GGACACTTTTAGAGAG	38	2187
881475	3397	3412	21514	21529	AGAACGAGGTAAATCT	60	2188
881499	3486	3501	21603	21618	GCCCAATACATATCCA	42	2189

[0537]

881522	3601	3616	21718	21733	CCGTGAAACAGCAGTT	44	2190
881546	3791	3806	21908	21923	AGCTCCACTGTTAAAG	56	2191
881570	3999	4014	22116	22131	CTTTATCAAGACAAGG	44	2192
881613	4388	4403	22505	22520	TAACAATACTGTAAGG	55	2193
881637	4523	4538	22640	22655	GCGGAGCATCAACAAA	70	2194
881661	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	23	2195
881685	4810	4825	22927	22942	GCATCGAGATCAGTCT	43	2196
881709	4994	5009	23111	23126	AAGCAACACGGGAATT	78	2197
881733	5198	5213	23315	23330	GCATTATCTACCTCAG	31	2198
881757	N/A	N/A	18769	18784	AGCTAAACTCCTAAGT	85	2199
881781	N/A	N/A	18832	18847	GGCAAGCTGAATGCTC	71	2200
881804	N/A	N/A	4002	4017	AAGGAGGCGGGCCTTG	98	2201
881826	N/A	N/A	4315	4330	CCGCACGCAAGGCTCG	84	2202
881849	N/A	N/A	4563	4578	TCGCATCCAGACCCTT	72	2203
881873	N/A	N/A	4939	4954	CGGAAGAAGGCACCTT	112	2204
881897	N/A	N/A	5647	5662	CGCAAAACCCCTCAAG	81	2205
881920	N/A	N/A	5760	5775	CACAGGCGCGGACGCA	86	2206
881941	N/A	N/A	6021	6036	GTAACAACGACACACG	41	2207
881965	N/A	N/A	6325	6340	CCCTATCACTGCCAAG	62	2208
881987	N/A	N/A	7065	7080	CAGAATGAAGTTAAGG	50	2209
882011	N/A	N/A	7325	7340	GACTATTAGATAAGTA	71	2210
882035	N/A	N/A	7602	7617	CAGATGGCATGCGAAT	65	2211
882059	N/A	N/A	8097	8112	GGCAGCACCGTGTGGA	47	2212
882083	N/A	N/A	8344	8359	GGCTAAACCTGGCACC	60	2213
882106	N/A	N/A	8486	8501	CCTTATTAGACTGACA	52	2214
882130	N/A	N/A	9288	9303	GCCACATTAGCAATTA	92	2215
882153	N/A	N/A	9557	9572	CTTATTATTTATGAGC	63	2216
882176	N/A	N/A	9845	9860	TACCGCATTGCTAGAT	77	2217
882199	N/A	N/A	10119	10134	CATATTGGAAACCAGC	27	2218
882223	N/A	N/A	10264	10279	CAAGACAGGTCTCTAC	66	2219
882247	N/A	N/A	10581	10596	AAGGAAACTTGGAGCG	41	2220
882271	N/A	N/A	11026	11041	AGCAAAGCAAGTGTCT	42	2221
882295	N/A	N/A	11321	11336	TCAACCTGGAAGGATG	70	2222
882319	N/A	N/A	11537	11552	TTTATAGTAGGTAAGA	94	2223
882343	N/A	N/A	11827	11842	AAAAAAGGTGCAAGCC	93	2224
882367	N/A	N/A	12093	12108	AGCGAGTCAGACAGTG	84	2225
882391	N/A	N/A	12382	12397	TTAAAATATCGCCCAT	68	2226
882414	N/A	N/A	12871	12886	AGCAAGTCGGTCCACA	46	2227
882437	N/A	N/A	13154	13169	CAGCATATTACAAACG	42	2228
882460	N/A	N/A	13781	13796	GATAACGAGGTGCCTT	82	2229
882504	N/A	N/A	14295	14310	ACTCACTGGTTCTGAA	86	2230
882528	N/A	N/A	14661	14676	GTCACTTACACCCAGA	48	2231

[0538]

882551	N/A	N/A	15359	15374	GTCCAGAGTCTTCAGA	94	2232
882575	N/A	N/A	15772	15787	TAATTATGCAGAAGCT	103	2233
882598	N/A	N/A	15879	15894	TCTGAGACTACACCTA	73	2234
882621	N/A	N/A	16146	16161	GTTGACACAGGAGCCG	47	2235
882645	N/A	N/A	16285	16300	AAAGATACAAAACGGA	62	2236
882668	N/A	N/A	16581	16596	TAAAACCTCATCCCCT	126	2237
882692	N/A	N/A	16779	16794	TTCAAGAGGAACTAGT	94	2238
882716	N/A	N/A	17146	17161	ACTATGGTAGGAGTGT	75	2239
882740	N/A	N/A	17409	17424	ATGGAAATACGACAAC	65	2240
882764	N/A	N/A	17696	17711	CATTACGAGAGGGTCT	56	2241
882788	N/A	N/A	17940	17955	AACTTTTACCTGGTAT	72	2242
882812	N/A	N/A	18251	18266	GGCCGATCATCAACTT	93	2243
882835	N/A	N/A	18720	18735	GTGGAACTCATAGGTG	47	2244
882858	N/A	N/A	19173	19188	TAACTAAAACTGCATC	90	2245
882882	N/A	N/A	19391	19406	CTCACTATTAAACAGC	76	2246
882909	N/A	N/A	14080	14095	AGCCGCCACATCAGCA	79	2247

표 32

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	26	195
881094	194	209	5221	5236	AGCCACTGGCGGAGCT	62	2248
881117	558	573	7876	7891	GCTCATGGACATCTGC	61	2249
881164	1097	1112	13650	13665	AGTCTTTTCGCATAGA	55	2250
881188	1276	1291	17069	17084	CTCCAAAGCATAGAGT	77	2251
881212	1685	1700	19802	19817	AATCACTTGTCTTGGG	40	2252
881236	1898	1913	20015	20030	TCAATGATGGCAGTCT	46	2253
881260	2021	2036	20138	20153	AGTCAGTGTCAATACT	53	2254
881284	2157	2172	20274	20289	ACTCAGCAAGTGTCTT	53	2255
881308	2341	2356	20458	20473	GCTCATGTTTTTTGAC	44	2256
881332	2469	2484	20586	20601	CTTTATGCGAAGAATT	70	2257
881356	2587	2602	20704	20719	CGCTGGACAGCCAAAC	59	2258
881380	2780	2795	20897	20912	GCCAAGTAATTTTAAG	65	2259
881404	2850	2865	20967	20982	ATGTAAGTGATAGGTA	30	2260
881428	2995	3010	21112	21127	TATCCATTAGAAAAGC	37	2261
881452	3255	3270	21372	21387	TGGACACTTTTAGAGA	28	2262
881476	3398	3413	21515	21530	CAGAACGAGGTAAATC	41	2263

[0539]

881500	3487	3502	21604	21619	TGCCCAATACATATCC	41	2264
881523	3611	3626	21728	21743	GGTAAGGGCCCCGTGA	67	2265
881547	3835	3850	21952	21967	AAGGAGGTAGTGGCCC	53	2266
881571	4009	4024	22126	22141	GCCAATTCCACTTTAT	36	2267
881590	4239	4254	22356	22371	TCCTAGGTTTCAGTTG	52	2268
881614	4389	4404	22506	22521	GTAACAATACTGTAAG	45	2269
881638	4524	4539	22641	22656	GGCGGAGCATCAACAA	40	2270
881662	4595	4610	22712	22727	AACGGAAGTTTACACT	41	2271
881686	4812	4827	22929	22944	CTGCATCGAGATCAGT	48	2272
881710	4996	5011	23113	23128	TGAAGCAACACGGGAA	40	2273
881734	5199	5214	23316	23331	AGCATTATCTACCTCA	22	2274
881758	N/A	N/A	18770	18785	AAGCTAAACTCCTAAG	85	2275
881782	N/A	N/A	18837	18852	TCTAAGGCAAGCTGAA	79	2276
881805	N/A	N/A	4003	4018	CAAGGAGGCGGGCCTT	102	2277
881827	N/A	N/A	4325	4340	GGCTAGGCCACCGCAC	72	2278
881850	N/A	N/A	4633	4648	GAGGACCTCGCCTGCG	102	2279
881874	N/A	N/A	4940	4955	CCGGAAGAAGGCACCT	83	2280
881898	N/A	N/A	5648	5663	GCGCAAAACCCCTCAA	78	2281
881921	N/A	N/A	5763	5778	CGGCACAGGCGCGGAC	96	2282
881942	N/A	N/A	6047	6062	GTAAACTGCCTTAGGG	56	2283
881966	N/A	N/A	6369	6384	AAAGACCCCAGCTATG	77	2284
881988	N/A	N/A	7068	7083	GCTCAGAATGAAGTTA	52	2285
882012	N/A	N/A	7327	7342	AAGACTATTAGATAAG	78	2286
882036	N/A	N/A	7629	7644	GTACAGGACAGGTAAA	75	2287
882060	N/A	N/A	8103	8118	ACCAATGGCAGCACCG	39	2288
882084	N/A	N/A	8347	8362	TATGGCTAAACCTGGC	57	2289
882107	N/A	N/A	8487	8502	CCCTTATTAGACTGAC	33	2290
882131	N/A	N/A	9312	9327	GACCAGGATTCGCCAT	77	2291
882177	N/A	N/A	9850	9865	TGAGTTACCGCATTGC	20	2292
882200	N/A	N/A	10121	10136	ACCATATTGGAAACCA	26	2293
882224	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	51	2294
882248	N/A	N/A	10606	10621	GAAACGAGCCAGTGCA	48	2295
882272	N/A	N/A	11027	11042	GAGCAAAGCAAGTGTC	58	2296
882296	N/A	N/A	11323	11338	GCTCAACCTGGAAGGA	75	2297
882320	N/A	N/A	11541	11556	CTTCTTTATAGTAGGT	80	2298
882344	N/A	N/A	11843	11858	TCACGAGCACCTCAGA	64	2299
882368	N/A	N/A	12111	12126	TTCAACACACTGTCTG	131	2300
882392	N/A	N/A	12386	12401	CTCTTTAAAATATCGC	44	2301
882415	N/A	N/A	12872	12887	AAGCAAGTCGGTCCAC	68	2302
882438	N/A	N/A	13161	13176	TCTAAACCAGCATATT	67	2303
882482	N/A	N/A	14085	14100	AAAAGAGCCGCCACAT	84	2304
882505	N/A	N/A	14321	14336	CATGAAATCCAAGGTA	51	2305

[0540]

882529	N/A	N/A	14671	14686	AAAAACTTGGGTCACT	119	2306
882552	N/A	N/A	15366	15381	CACCAAGGTCCAGAGT	80	2307
882599	N/A	N/A	15893	15908	TCACACTGCCGTGATC	78	2308
882622	N/A	N/A	16151	16166	AACGAGTTGACACAGG	45	2309
882646	N/A	N/A	16314	16329	GTACATCCTGAAGCCA	74	2310
882669	N/A	N/A	16612	16627	ATCAGAATGTTTCGAC	54	2311
882693	N/A	N/A	16807	16822	CCCCAGGGCCCTCGGT	82	2312
882717	N/A	N/A	17147	17162	CACTATGGTAGGAGTG	112	2313
882741	N/A	N/A	17448	17463	GGGCAACTTTAACCAT	92	2314
882765	N/A	N/A	17699	17714	GAACATTACGAGAGGG	30	2315
882789	N/A	N/A	17945	17960	GGTGTAACTTTTACCT	89	2316
882813	N/A	N/A	18558	18573	GATCATCAACTTCTTT	57	2317
882836	N/A	N/A	18760	18775	CCTAAGTACCTGAAAT	89	2318
882859	N/A	N/A	19203	19218	TCAAATCGACTGCCAC	46	2319
882883	N/A	N/A	19392	19407	GCTCACTATTAAACAG	112	2320
882902	N/A	N/A	9579	9594	CAATAATCTCCCAGCA	63	2321
882907	N/A	N/A	13782	13797	AGATAACGAGGTGCCT	77	2322
882912	N/A	N/A	15773	15788	TTAATTATGCAGAAGC	87	2323

표 33

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	26	195
881095	217	232	5244	5259	TGCCGCTGTCGATCTG	68	2324
881118	559	574	7877	7892	GGCTCATGGACATCTG	64	2325
881165	1103	1118	13656	13671	TGGCACAGTCTTTTCG	72	2326
881189	1341	1356	19458	19473	GGCTAGCAGAGGTTCT	49	2327
881213	1717	1732	19834	19849	CGCTTTCACTAAAGTC	29	2328
881237	1900	1915	20017	20032	CATCAATGATGGCAGT	50	2329
881261	2025	2040	20142	20157	CTCTAGTCAGTGTCAA	41	2330
881285	2158	2173	20275	20290	CACTCAGCAAGTGTCT	50	2331
881309	2358	2373	20475	20490	TCCCATCCAAGAGTAG	67	2332
881333	2470	2485	20587	20602	TCTTTATGCGAAGAAT	58	2333
881357	2600	2615	20717	20732	CGCCATGGCTGATCGC	47	2334
881381	2817	2832	20934	20949	GTCTTTGGGATTCTAT	35	2335
881405	2851	2866	20968	20983	AATGTAAGTGATAGGT	20	2336
881429	3024	3039	21141	21156	TACTAGGTGCTTGTTG	51	2337

[0541]

881453	3256	3271	21373	21388	GTGGACACTTTTAGAG	48	2338
881477	3400	3415	21517	21532	AGCAGAACGAGGTAAA	30	2339
881501	3500	3515	21617	21632	AAACACAGTCTGCTGC	65	2340
881524	3612	3627	21729	21744	AGGTAAGGGCCCCGTG	53	2341
881548	3836	3851	21953	21968	AAAGGAGGTAGTGGCC	79	2342
881572	4022	4037	22139	22154	TAAATTCTAGTTTGCC	32	2343
881591	4258	4273	22375	22390	CGCTCAGGACTCAGGG	45	2344
881615	4390	4405	22507	22522	GGTAACAATACTGTAA	41	2345
881639	4525	4540	22642	22657	TGGCGGAGCATCAACA	63	2346
881663	4596	4611	22713	22728	GAACGGAAGTTTACAC	33	2347
881687	4817	4832	22934	22949	TCCACCTGCATCGAGA	53	2348
881711	4997	5012	23114	23129	TTGAAGCAACACGGGA	39	2349
881735	5202	5217	23319	23334	CATAGCATTATCTACC	57	2350
881759	N/A	N/A	18772	18787	TTAAGCTAAACTCCTA	90	2351
881783	N/A	N/A	18840	18855	GCATCTAAGGCAAGCT	66	2352
881806	N/A	N/A	4006	4021	AGCCAAGGAGGCGGGC	101	2353
881828	N/A	N/A	4334	4349	CGCCAGGCCGGCTAGG	90	2354
881851	N/A	N/A	4636	4651	GCGGAGGACCTCGCCT	92	2355
881875	N/A	N/A	4942	4957	CCCCGGAAGAAGGCAC	64	2356
881899	N/A	N/A	5654	5669	ACGAACGCGCAAAACC	94	2357
881922	N/A	N/A	5769	5784	AGCCGCCGGCACAGGC	99	2358
881943	N/A	N/A	6048	6063	GGTAAACTGCCTTAGG	75	2359
881967	N/A	N/A	6371	6386	TGAAAGACCCCAGCTA	96	2360
881989	N/A	N/A	7080	7095	CTAGAAAGTGATGCTC	61	2361
882013	N/A	N/A	7332	7347	CACTAAAGACTATTAG	95	2362
882037	N/A	N/A	7631	7646	TTGTACAGGACAGGTA	72	2363
882061	N/A	N/A	8109	8124	ATCCACACCAATGGCA	66	2364
882108	N/A	N/A	8494	8509	AGGGAATCCCTTATTA	94	2365
882132	N/A	N/A	9317	9332	GGACAGACCAGGATTC	75	2366
882154	N/A	N/A	9580	9595	TCAATAATCTCCCAGC	45	2367
882178	N/A	N/A	9853	9868	GCCTGAGTTACCGCAT	30	2368
882201	N/A	N/A	10122	10137	TACCATATTGGAAACC	52	2369
882225	N/A	N/A	10283	10298	TTTACTGTTACCGATG	52	2370
882249	N/A	N/A	10608	10623	GAGAAACGAGCCAGTG	61	2371
882273	N/A	N/A	11048	11063	ATCTACTCCAGACCCC	73	2372
882297	N/A	N/A	11324	11339	GGCTCAACCTGGAAGG	71	2373
882321	N/A	N/A	11552	11567	CCTAGAGGTGCCTTCT	59	2374
882345	N/A	N/A	11846	11861	TACTCACGAGCACCTC	59	2375
882369	N/A	N/A	12114	12129	TGCTTCAACACACTGT	97	2376
882393	N/A	N/A	12432	12447	TAAACAAGATGAATCC	56	2377
882416	N/A	N/A	12875	12890	AAGAAGCAAGTCGGTC	45	2378
882439	N/A	N/A	13162	13177	GTCTAAACCAGCATAT	81	2379

[0542]

882461	N/A	N/A	13783	13798	CAGATAACGAGGTGCC	70	2380
882483	N/A	N/A	14086	14101	GAAAAGAGCCGCCACA	93	2381
882506	N/A	N/A	14331	14346	GCTGAATTGTCATGAA	64	2382
882553	N/A	N/A	15369	15384	TGGCACCAAGGTCCAG	99	2383
882576	N/A	N/A	15776	15791	TCCTTAATTATGCAGA	56	2384
882600	N/A	N/A	15895	15910	ATTCACACTGCCGTGA	66	2385
882623	N/A	N/A	16152	16167	AAACGAGTTGACACAG	80	2386
882670	N/A	N/A	16646	16661	CAATTTATGCCATGGA	38	2387
882694	N/A	N/A	16838	16853	TAGCATGTATGCATTC	48	2388
882718	N/A	N/A	17150	17165	AGCCACTATGGTAGGA	57	2389
882742	N/A	N/A	17471	17486	ATCTTAACCTGGAGAA	72	2390
882766	N/A	N/A	17703	17718	TAGAGAACATTACGAG	40	2391
882790	N/A	N/A	17976	17991	CTAGAACATGATGAGA	71	2392
882837	N/A	N/A	18921	18936	TTATACTGTCTGGTTA	56	2393
882860	N/A	N/A	19205	19220	TTTCAAATCGACTGCC	69	2394
882884	N/A	N/A	19400	19415	TGCAACTGGCTCACTA	83	2395
882900	N/A	N/A	8350	8365	TCATATGGCTAAACCT	51	2396
882911	N/A	N/A	14672	14687	CAAAAACTTGGGTCAC	80	2397
882914	N/A	N/A	16378	16393	GTAACTTGACTTGAGA	51	2398
882915	N/A	N/A	18567	18582	AGCTGAGCTGATCATC	44	2399

표 34

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	24	195
881096	328	343	5355	5370	CCTTGAAGAGCGCGGC	76	2400
881119	594	609	7912	7927	GAGCGAAGGGTAAGGC	62	2401
881166	1121	1136	13674	13689	TCCCAGTAGATCCTGC	60	2402
881190	1354	1369	19471	19486	AATATAGTTGTCTGGC	50	2403
881214	1732	1747	19849	19864	GGGCAGTCAATTGGAC	75	2404
881238	1903	1918	20020	20035	GATCATCAATGATGGC	37	2405
881262	2033	2048	20150	20165	AGTCATCACTCTAGTC	47	2406
881286	2189	2204	20306	20321	GGCACGGCTTCAGTCA	25	2407
881310	2366	2381	20483	20498	CAAAAATGTCCCATCC	81	2408
881334	2471	2486	20588	20603	TTCTTTATGCGAAGAA	91	2409
881358	2609	2624	20726	20741	CTTTAGTGTCGCCATG	71	2410
881382	2822	2837	20939	20954	TGGAGGTCTTTGGGAT	42	2411

[0543]

881406	2882	2897	20999	21014	GTCTACTGCTGTACTT	48	2412
881430	3025	3040	21142	21157	TTACTAGGTGCTTGTT	50	2413
881454	3258	3273	21375	21390	TTGTGGACACTTTTAG	51	2414
881478	3401	3416	21518	21533	GAGCAGAACGAGGTAA	45	2415
881502	3502	3517	21619	21634	CGAAACACAGTCTGCT	47	2416
881525	3616	3631	21733	21748	TCACAGGTAAGGGCCC	53	2417
881549	3837	3852	21954	21969	GAAAGGAGGTAGTGGC	77	2418
881573	4023	4038	22140	22155	CTAAATTCTAGTTTGC	79	2419
881592	4276	4291	22393	22408	GACTAACTCTCCTGTT	83	2420
881616	4391	4406	22508	22523	TGGTAACAATACTGTA	35	2421
881640	4533	4548	22650	22665	GGCCTTCCTGGCGGAG	78	2422
881664	4598	4613	22715	22730	ATGAACGGAAGTTTAC	46	2423
881688	4828	4843	22945	22960	TCTCAAGGAGATCCAC	99	2424
881712	4998	5013	23115	23130	TTTGAAGCAACACGGG	53	2425
881736	5203	5218	23320	23335	GCATAGCATTATCTAC	49	2426
881760	N/A	N/A	18774	18789	ACTTAAGCTAAACTCC	79	2427
881784	N/A	N/A	18841	18856	AGCATCTAAGGCAAGC	43	2428
881807	N/A	N/A	4042	4057	CAGGAGCGCGGAGGGC	89	2429
881829	N/A	N/A	4367	4382	ACGACAGCTGCGGAGC	73	2430
881852	N/A	N/A	4638	4653	GCGCGGAGGACCTCGC	90	2431
881876	N/A	N/A	5008	5023	GACCACGAGGCCCCGG	69	2432
881900	N/A	N/A	5656	5671	GGACGAACGCGCAAAA	65	2433
881923	N/A	N/A	5773	5788	AAACAGCCGCCGGCAC	89	2434
881944	N/A	N/A	6117	6132	TCCCGGAGGAAGTCCC	70	2435
881968	N/A	N/A	6377	6392	GTAAACTGAAAGACCC	65	2436
881990	N/A	N/A	7152	7167	CATAACTCAGGCAAGG	64	2437
882014	N/A	N/A	7335	7350	ACTCACTAAAGACTAT	82	2438
882038	N/A	N/A	7645	7660	CTACAAGGTCTGAGTT	83	2439
882062	N/A	N/A	8116	8131	ACTTAAAATCCACACC	93	2440
882085	N/A	N/A	8366	8381	TTTATGTAAAGCTTCG	25	2441
882109	N/A	N/A	8498	8513	CCTCAGGGAATCCCTT	70	2442
882133	N/A	N/A	9340	9355	GGAAAGAGCTTTGGTG	88	2443
882155	N/A	N/A	9581	9596	CTCAATAATCTCCCAG	47	2444
882179	N/A	N/A	9877	9892	GTAACTAACTCAAAAG	101	2445
882202	N/A	N/A	10125	10140	CACTACCATATTGGAA	78	2446
882226	N/A	N/A	10284	10299	ATTTACTGTTACCGAT	71	2447
882250	N/A	N/A	10609	10624	GGAGAAACGAGCCAGT	53	2448
882274	N/A	N/A	11052	11067	CTACATCTACTCCAGA	78	2449
882298	N/A	N/A	11332	11347	TTATTTGTGGCTCAAC	82	2450
882322	N/A	N/A	11554	11569	AGCCTAGAGGTGCCTT	59	2451
882346	N/A	N/A	11859	11874	GGGCATCCTCAGTTAC	67	2452
882370	N/A	N/A	12138	12153	ACCCACATCACTGTCT	85	2453

[0544]

882394	N/A	N/A	12456	12471	CTAAAACTGCGCTCTC	76	2454
882417	N/A	N/A	12878	12893	AGAAAGAAGCAAGTCG	63	2455
882440	N/A	N/A	13169	13184	TTAATCTGTCTAAACC	84	2456
882462	N/A	N/A	13784	13799	ACAGATAACGAGGTGC	70	2457
882484	N/A	N/A	14116	14131	TTCCAACCTTTATGAT	93	2458
882507	N/A	N/A	14335	14350	GTTCGCTGAATTGTCA	63	2459
882530	N/A	N/A	14674	14689	TACAAAAACTTGGGTC	91	2460
882554	N/A	N/A	15406	15421	TAGAAAGCCCTCACCT	95	2461
882577	N/A	N/A	15781	15796	GGGAATCCTTAATTAT	88	2462
882601	N/A	N/A	15898	15913	TACATTCACACTGCCG	42	2463
882624	N/A	N/A	16154	16169	AGAAACGAGTTGACAC	85	2464
882647	N/A	N/A	16380	16395	CAGTAACTTGACTTGA	61	2465
882671	N/A	N/A	16647	16662	CCAATTTATGCCATGG	88	2466
882695	N/A	N/A	16857	16872	GAACATCTCAGATACA	58	2467
882719	N/A	N/A	17158	17173	GAACAGGAAGCCACTA	77	2468
882743	N/A	N/A	17481	17496	TCTTACAGCAATCTTA	68	2469
882767	N/A	N/A	17709	17724	CTATGCTAGAGAACAT	77	2470
882791	N/A	N/A	17977	17992	GCTAGAACATGATGAG	86	2471
882814	N/A	N/A	18570	18585	GATAGCTGAGCTGATC	68	2472
882838	N/A	N/A	18923	18938	ATTTATACTGTCTGGT	51	2473
882861	N/A	N/A	19211	19226	TGTTACTTTCAAATCG	52	2474
882885	N/A	N/A	19401	19416	CTGCAACTGGCTCACT	90	2475

표 35

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	12	195
881097	329	344	N/A	N/A	GCCTTGAAGAGCGCGG	91	2476
881120	613	628	N/A	N/A	TGTGAACCTGCTGGGC	98	2477
881167	1189	1204	13742	13757	CAAAGAGCTTGCAGGT	96	2478
881191	1355	1370	19472	19487	TAATATAGTTGTCTGG	60	2479
881215	1738	1753	19855	19870	GTAAGAGGGCAGTCAA	56	2480
881239	1910	1925	20027	20042	TCACAGTGATCATCAA	57	2481
881263	2040	2055	20157	20172	TACAAGCAGTCATCAC	71	2482
881287	2190	2205	20307	20322	AGGCACGGCTTCAGTC	51	2483
881311	2382	2397	20499	20514	TAGATTGTAGGACAGA	72	2484
881335	2472	2487	20589	20604	CTTCTTTATGCGAAGA	105	2485

[0545]

881359	2610	2625	20727	20742	CCTTTAGTGTCGCCAT	42	2486
881383	2824	2839	20941	20956	AGTGGAGGTCTTTGGG	45	2487
881407	2887	2902	21004	21019	CCCCAGTCTACTGCTG	53	2488
881431	3026	3041	21143	21158	CTTACTAGGTGCTTGT	62	2489
881455	3270	3285	21387	21402	AAACACCCCTTCTTGT	113	2490
881479	3404	3419	21521	21536	TCTGAGCAGAACGAGG	53	2491
881503	3503	3518	21620	21635	ACGAAACACAGTCTGC	48	2492
881526	3618	3633	21735	21750	GGTCACAGGTAAGGGC	75	2493
881550	3896	3911	22013	22028	TCATACCCTGGATCAC	57	2494
881574	4039	4054	22156	22171	GTCCACTGAGTACAAA	87	2495
881593	4278	4293	22395	22410	GCGACTAACTCTCCTG	30	2496
881617	4410	4425	22527	22542	AATACCTACCTGCCCT	85	2497
881641	4540	4555	22657	22672	CACAAGTGGCCTTCCT	55	2498
881665	4600	4615	22717	22732	CAATGAACGGAAGTTT	67	2499
881689	4837	4852	22954	22969	CTATCAGGATCTCAAG	91	2500
881713	5020	5035	23137	23152	TGTTAAGTCCCATCTG	75	2501
881737	5204	5219	23321	23336	AGCATAGCATTATCTA	66	2502
881761	N/A	N/A	18775	18790	GACTTAAGCTAAACTC	42	2503
881785	N/A	N/A	18842	18857	CAGCATCTAAGGCAAG	46	2504
881830	N/A	N/A	4368	4383	GACGACAGCTGCGGAG	55	2505
881853	N/A	N/A	4640	4655	ACGCGCGGAGGACCTC	87	2506
881877	N/A	N/A	5011	5026	AGTGACCACGAGGCCC	85	2507
881901	N/A	N/A	5657	5672	CGGACGAACGCGCAAA	61	2508
881924	N/A	N/A	5775	5790	GAAAACAGCCGCCGGC	74	2509
881945	N/A	N/A	6122	6137	CAAATTCCCGGAGGAA	95	2510
881969	N/A	N/A	6378	6393	CGTAAACTGAAAGACC	52	2511
881991	N/A	N/A	7153	7168	ACATAACTCAGGCAAG	99	2512
882015	N/A	N/A	7345	7360	CAAAATAGTCACTCAC	103	2513
882039	N/A	N/A	7646	7661	TCTACAAGGTCTGAGT	43	2514
882063	N/A	N/A	8119	8134	CCAACTTAAAATCCAC	91	2515
882086	N/A	N/A	8380	8395	GATACTTGTACTGTTT	22	2516
882110	N/A	N/A	8546	8561	AAGAAGCACTGGCATT	78	2517
			9066	9081			
882134	N/A	N/A	9341	9356	GGGAAAGAGCTTTGGT	95	2518
882156	N/A	N/A	9592	9607	AAATATACCAGCTCAA	75	2519
882180	N/A	N/A	9921	9936	CCAAAGGGTTCAGTGT	74	2520
882203	N/A	N/A	10128	10143	CTCCACTACCATATTG	99	2521
882227	N/A	N/A	10285	10300	CATTTACTGTTACCGA	21	2522
882251	N/A	N/A	10610	10625	TGGAGAAACGAGCCAG	62	2523
882275	N/A	N/A	11054	11069	GTCTACATCTACTCCA	62	2524
882299	N/A	N/A	11333	11348	CTTATTTGTGGCTCAA	45	2525
882323	N/A	N/A	11655	11670	ACCTTAAGCTATTTGG	39	2526

[0546]

882347	N/A	N/A	11865	11880	CCCAAAGGGCATCCTC	59	2527
882371	N/A	N/A	12143	12158	ACTTAACCCACATCAC	122	2528
882395	N/A	N/A	12484	12499	GGCTTTGTGTTTAAGT	77	2529
882418	N/A	N/A	12890	12905	TAACGGTGTTTCAGAA	74	2530
882441	N/A	N/A	13173	13188	CCATTTAATCTGTCTA	72	2531
882463	N/A	N/A	13785	13800	AACAGATAACGAGGTG	104	2532
882485	N/A	N/A	14124	14139	CAATATGCTTCCAACC	115	2533
882508	N/A	N/A	14343	14358	AGCCAGAGGTTCGCTG	75	2534
882531	N/A	N/A	14677	14692	GCTTACAAAAACTTGG	74	2535
882555	N/A	N/A	15407	15422	TTAGAAAGCCCTCACC	116	2536
882578	N/A	N/A	15782	15797	TGGGAATCCTTAATTA	88	2537
882625	N/A	N/A	16155	16170	AAGAAACGAGTTGACA	78	2538
882648	N/A	N/A	16385	16400	TGGAACAGTAACTTGA	88	2539
882672	N/A	N/A	16648	16663	ACCAATTTATGCCATG	83	2540
882696	N/A	N/A	16860	16875	TGTGAACATCTCAGAT	88	2541
882720	N/A	N/A	17170	17185	GGCCTTTACAAAGAAC	119	2542
882744	N/A	N/A	17487	17502	TAGCATTCTTACAGCA	43	2543
882768	N/A	N/A	17726	17741	GTTGAACCCATCTTGA	84	2544
882792	N/A	N/A	17978	17993	AGCTAGAACATGATGA	95	2545
882815	N/A	N/A	18571	18586	TGATAGCTGAGCTGAT	63	2546
882839	N/A	N/A	18939	18954	AGCTAACTGGCCTCAA	77	2547
882862	N/A	N/A	19221	19236	GGGTTAAAGATGTTAC	50	2548
882886	N/A	N/A	19408	19423	AGATATCCTGCAACTG	109	2549
882891	N/A	N/A	4045	4060	TCGCAGGAGCGCGGAG	137	2550
882913	N/A	N/A	15899	15914	ATACATTCACACTGCC	55	2551

표 36

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	26	195
881098	335	350	N/A	N/A	GCCCAAGCCTTGAAGA	85	2552
881121	620	635	9110	9125	ATGTAGTTGTGAACCT	61	2553
881168	1191	1206	13744	13759	GTCAAAGAGCTTGCAG	56	2554
881192	1356	1371	19473	19488	ATAATATAGTTGTCTG	65	2555
881216	1739	1754	19856	19871	AGTAAGAGGGCAGTCA	50	2556
881240	1919	1934	20036	20051	GGTCAATTTTCACAGT	36	2557
881264	2041	2056	20158	20173	CTACAAGCAGTCATCA	56	2558

[0547]

881288	2192	2207	20309	20324	ACAGGCACGGCTTCAG	36	2559
881312	2384	2399	20501	20516	ACTAGATTGTAGGACA	109	2560
881336	2507	2522	20624	20639	GTTCAAGTATTAAGAT	71	2561
881360	2611	2626	20728	20743	TCCTTTAGTGTCGCCA	24	2562
881384	2825	2840	20942	20957	AAGTGGAGGTCTTTGG	34	2563
881432	3043	3058	21160	21175	TAGGGATACAGCAGGC	27	2564
881456	3272	3287	21389	21404	ATAAACACCCCTTCTT	70	2565
881480	3408	3423	21525	21540	GGCCTCTGAGCAGAAC	73	2566
881504	3504	3519	21621	21636	CACGAAACACAGTCTG	48	2567
881527	3624	3639	21741	21756	AAAGAGGGTCACAGGT	66	2568
881551	3898	3913	22015	22030	GGTCATACCCTGGATC	51	2569
881575	4051	4066	22168	22183	TTCAACAGCACTGTCC	35	2570
881594	4284	4299	22401	22416	TGTAGGGCGACTAACT	79	2571
881618	4411	4426	22528	22543	TAATACCTACCTGCCC	96	2572
881642	4543	4558	22660	22675	ACACACAAGTGGCCTT	56	2573
881666	4601	4616	22718	22733	GCAATGAACGGAAGTT	55	2574
881690	4838	4853	22955	22970	GCTATCAGGATCTCAA	62	2575
881714	5021	5036	23138	23153	CTGTTAAGTCCCATCT	46	2576
881738	5205	5220	23322	23337	CAGCATAGCATTATCT	151	2577
881762	N/A	N/A	18777	18792	ACGACTTAAGCTAAAC	42	2578
881786	N/A	N/A	18846	18861	TTTACAGCATCTAAGG	66	2579
881808	N/A	N/A	4055	4070	GGCGACCCCGTCGCAG	70	2580
881831	N/A	N/A	4372	4387	GGGCGACGACAGCTGC	68	2581
881854	N/A	N/A	4642	4657	CCACGCGCGGAGGACC	81	2582
881878	N/A	N/A	5015	5030	CGCCAGTGACCACGAG	58	2583
881902	N/A	N/A	5659	5674	CACGGACGAACGCGCA	102	2584
881946	N/A	N/A	6124	6139	ACCAAATTCCCGGAGG	93	2585
881970	N/A	N/A	6413	6428	GCATAGGTCCTTCAGA	69	2586
881992	N/A	N/A	7154	7169	CACATAACTCAGGCAA	63	2587
882016	N/A	N/A	7347	7362	TGCAAAATAGTCACTC	52	2588
882040	N/A	N/A	7647	7662	TTCTACAAGGTCTGAG	53	2589
882064	N/A	N/A	8139	8154	GCGGACACGCCCGACC	85	2590
882087	N/A	N/A	8383	8398	GGAGATACTTGTACTG	34	2591
882111	N/A	N/A	8550	8565	AGATAAGAAGCACTGG	75	2592
			8706	8721			
			8810	8825			
			8966	8981			
			9070	9085			
882157	N/A	N/A	9593	9608	GAAATATACCAGCTCA	39	2593
882181	N/A	N/A	9957	9972	GGCCAAATTGCAAAGG	52	2594
882204	N/A	N/A	10149	10164	TAGTTTTATGTTAGCC	25	2595
882228	N/A	N/A	10287	10302	TTCATTTACTGTTACC	29	2596

[0548]

882252	N/A	N/A	10615	10630	GCTGATGGAGAAACGA	93	2597
882276	N/A	N/A	11087	11102	TAAATCACCCTGGTCA	78	2598
882300	N/A	N/A	11347	11362	GTAGAGGAGGAGGACT	84	2599
882324	N/A	N/A	11660	11675	TCCAAACCTTAAGCTA	63	2600
882348	N/A	N/A	11891	11906	AGCCTTCCTGCTCAGA	45	2601
882372	N/A	N/A	12144	12159	GACTTAACCCACATCA	266	2602
882396	N/A	N/A	12492	12507	TCCCACTGGGCTTTGT	68	2603
882419	N/A	N/A	12891	12906	ATAACGGTGTTTCAGA	53	2604
882442	N/A	N/A	13174	13189	CCCATTTAATCTGTCT	67	2605
882464	N/A	N/A	13787	13802	CTAACAGATAACGAGG	77	2606
882486	N/A	N/A	14129	14144	GTTAACAATATGCTTC	75	2607
882509	N/A	N/A	14347	14362	AGCCAGCCAGAGGTTC	70	2608
882532	N/A	N/A	14691	14706	GAAAATCTGGATGAGC	36	2609
882556	N/A	N/A	15437	15452	AGCCAGTGCCAGTTCC	61	2610
882579	N/A	N/A	15803	15818	AGATAACATGAGAGTG	59	2611
882602	N/A	N/A	15923	15938	AATGACTTAGTCAGAA	73	2612
882626	N/A	N/A	16159	16174	GCAAAAGAAACGAGTT	92	2613
882649	N/A	N/A	16387	16402	GATGGAACAGTAACTT	49	2614
882673	N/A	N/A	16663	16678	ACGCAATGGCAAAAGA	89	2615
882697	N/A	N/A	16887	16902	TCTTACTCCGCTGAGT	65	2616
882721	N/A	N/A	17224	17239	TTCCAGGTCATTTGAC	34	2617
882745	N/A	N/A	17492	17507	CTAGATAGCATTCTTA	61	2618
882769	N/A	N/A	17731	17746	CCACAGTTGAACCCAT	64	2619
882793	N/A	N/A	17982	17997	TCAGAGCTAGAACATG	62	2620
882816	N/A	N/A	18579	18594	GATTGATGTGATAGCT	44	2621
882840	N/A	N/A	18960	18975	CTACTATTGTGGAAAA	97	2622
882863	N/A	N/A	19230	19245	CTTAATTCTGGGTTAA	47	2623
882887	N/A	N/A	19417	19432	ACATTACTGAGATATC	84	2624
882895	N/A	N/A	5776	5791	CGAAAACAGCCGCCGG	85	2625
882901	N/A	N/A	9358	9373	ACGCAGCCTCTAAGAA	75	2626

[0549]

[0550] **실시예 7: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 혼합된 MOE 및 cEt 갭머의 효과**

[0551] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0552] 5,000 세포/웰의 밀도로 배양된 MM.1R 세포는 미처리된 대조군에 대하여 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 인간 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726 (정방향 서열 GGCAAAGAAAGCTCATCACAG, 본 명세서에 서열번호: 3389로서 지정됨; 역방향 서열 GGATTGCTGATGTGTTCTGGTA 본 명세서에 서열번호: 3390으로서 지정됨; 프로브 서열 TAGCCCCTCAGGAAATGTCCACTG, 본 명세서에 서열번호: 3391로서 지정됨)은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0553] 표 37에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 cEt 및/또는 MOE 함유 갭머이다. 변형된 올리고뉴클레오타이드는 5' 방향 및 3' 방향에서 윙 단편에 의해 측접되는 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하는 중심 갭 단편을 갖는다. 5' 윙 단편에서 적어도 하나의 뉴클레오사이드 및/또는 3' 윙 단편에서 하나의 뉴클레오사이드는 MOE 및/또는 cEt 당 변형을 갖는다. "모티프' 칼럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 당 변형을 기재한다. "k"는 cEt 당 변형을 나타내고; "d"는 데옥시리보오스를 나타내고; "e"는 MOE 변형을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0554] 아래 표 37에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산

서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 37

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	47	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	15	2044
935895	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kk-d9-eeekk	50	1734
935896	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kk-d9-eeekk	72	1505
935897	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kk-d9-eeekk	67	2036
935898	4227	4242	22344	22359	GTTGTAAATGAGTCGG	kk-d9-eeekk	18	559
935899	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kk-d9-eeekk	72	1968
935900	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kk-d9-eeekk	62	1605
935901	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kk-d9-eeekk	62	2627
935902	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kk-d9-eeekk	61	649
935903	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kk-d9-eeekk	68	548
935904	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kk-d9-eeekk	84	1045
935905	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kk-d9-eeekk	66	552
935906	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kk-d9-eeekk	90	1427
935907	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kk-d9-eeekk	64	1960
935908	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kk-d9-eeekk	52	195
935909	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kk-d9-eeekk	66	2119
935910	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kk-d9-eeekk	79	2628
935911	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kk-d9-eeekk	44	2629
935912	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kk-d9-eeekk	67	1894
935913	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kk-d9-eeekk	55	1356
935914	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kk-d9-eeekk	49	426
935915	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kk-d9-eeekk	52	1811
935916	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kk-d9-eeekk	97	1579
935917	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kk-d9-eeekk	79	2111
935918	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kk-d9-eeekk	34	2021
935919	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kk-d9-eeekk	85	2195
935920	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kk-d9-eeekk	91	2630
935921	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kk-d9-eeekk	19	2631
935922	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kk-d9-eeekk	96	1971
935923	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kk-d9-eeekk	90	1433
935924	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kk-d9-eeekk	93	1197
935925	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kk-d9-eeekk	43	2632
935926	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kk-d9-eeekk	47	2633

[0555]

935927	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kk-d9-eeekk	75	451
935928	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kk-d9-eeekk	38	560
935929	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kk-d9-ekeke	36	2044
935930	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kk-d9-ekeke	54	1679
935931	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kk-d9-ekeke	67	1232
935932	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kk-d9-ekeke	72	1817
935933	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kk-d9-ekeke	51	1279
935934	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kk-d9-ekeke	50	1121
935935	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kk-d9-ekeke	44	1734
935936	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kk-d9-ekeke	61	1505
935937	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kk-d9-ekeke	74	2036
935938	4227	4242	22344	22359	GTTGTAAATGAGTCGG	kk-d9-ekeke	52	559
935939	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kk-d9-ekeke	42	1968
935940	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kk-d9-ekeke	56	1605
935941	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kk-d9-ekeke	42	2627
935942	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kk-d9-ekeke	55	649
935943	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kk-d9-ekeke	55	548
935944	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kk-d9-ekeke	89	1045
935945	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kk-d9-ekeke	52	552
935946	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kk-d9-ekeke	81	1427
935947	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kk-d9-ekeke	48	1960
935948	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kk-d9-ekeke	43	195
935949	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kk-d9-ekeke	67	2119
935950	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kk-d9-ekeke	75	2628
935951	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kk-d9-ekeke	53	2629
935952	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kk-d9-ekeke	79	1894
935953	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kk-d9-ekeke	60	1356
935954	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kk-d9-ekeke	65	426
935955	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kk-d9-ekeke	57	1811
935956	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kk-d9-ekeke	82	1579
935957	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kk-d9-ekeke	59	2111
935958	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kk-d9-ekeke	27	2021
935959	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kk-d9-ekeke	92	2195
935960	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kk-d9-ekeke	94	2630
935961	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kk-d9-ekeke	20	2631
935962	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kk-d9-ekeke	87	1971
935963	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kk-d9-ekeke	82	1433
935964	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kk-d9-ekeke	87	1197
935965	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kk-d9-ekeke	61	2632
935966	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kk-d9-ekeke	62	2633
935967	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kk-d9-ekeke	78	451
935968	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kk-d9-ekeke	28	560

[0556]

935969	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	k-d9-kekeke	68	2044
935970	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	k-d9-kekeke	76	1679

[0557]

[0558] **실시예 8: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 혼합된 MOE 및 cEt 갭머의 효과**

[0559] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0560] 5,000 세포/웰의 밀도로 배양된 MM.1R 세포는 미처리된 대조군에 대하여 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 7에서 상기 기재된) 인간 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에

비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0561] 표 38 내지 42에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 cEt 및/또는 MOE 함유 갭머이다. 변형된 올리고뉴클레오타이드는 5' 방향 및 3' 방향에서 윙 단편에 의해 측접되는 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하는 중심 갭 단편을 갖는다. 5' 윙 단편에서 적어도 하나의 뉴클레오사이드 및/또는 3' 윙 단편에서 하나의 뉴클레오사이드는 MOE 및/또는 cEt 당 변형을 갖는다. "모티프' 칼럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 당 변형을 기재한다. "k"는 cEt 당 변형을 나타내고; "d"는 데옥시리보오스를 나타내고; "e"는 MOE 변형을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0562] 아래 표 38 내지 42에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 38

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	37	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	53	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	14	2044
935570	N/A	N/A	8455	8470	CATCCGAAAAGACTGG	kkk-d10-kkk	86	2634
935571	N/A	N/A	8456	8471	TCATCCGAAAAGACTG	kkk-d10-kkk	84	2635
935572	N/A	N/A	8457	8472	ATCATCCGAAAAGACT	kkk-d10-kkk	96	2636
935573	N/A	N/A	8458	8473	TATCATCCGAAAAGAC	kkk-d10-kkk	97	2637
935574	N/A	N/A	8459	8474	TTATCATCCGAAAAGA	kkk-d10-kkk	96	2638
935575	N/A	N/A	8460	8475	TTTATCATCCGAAAAG	kkk-d10-kkk	93	2639
935576	N/A	N/A	8472	8487	CAGCCGAAGCATTTTA	kkk-d10-kkk	100	2640
935577	N/A	N/A	8473	8488	ACAGCCGAAGCATTTT	kkk-d10-kkk	92	2641
935578	N/A	N/A	8474	8489	GACAGCCGAAGCATTT	kkk-d10-kkk	94	2642
935580	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kkk-d10-kkk	34	2627
935581	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kkk-d10-kkk	38	2629
935582	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kkk-d10-kkk	61	2631
935584	N/A	N/A	11124	11139	CCACAAGCAGTGATGT	kkk-d10-kkk	84	2643
935585	N/A	N/A	11125	11140	ACCACAAGCAGTGATG	kkk-d10-kkk	99	2644
935586	2905	2920	21022	21037	AACGGCCTGGAGGTGA	kkk-d10-kkk	99	2645
935587	2906	2921	21023	21038	AAACGGCCTGGAGGTG	kkk-d10-kkk	89	2646
935588	2907	2922	21024	21039	GAAACGGCCTGGAGGT	kkk-d10-kkk	83	2647
935590	2920	2935	21037	21052	TCCTGTAGTATGAGAA	kkk-d10-kkk	78	2648
935591	2922	2937	21039	21054	TATCCTGTAGTATGAG	kkk-d10-kkk	58	2649
935593	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kkk-d10-kkk	97	2633
935597	3080	3095	21197	21212	TGCTCACTAAGCTTGA	kkk-d10-kkk	88	2650
935603	4178	4193	22295	22310	TAATTACTGCTTGAGG	kkk-d10-kkk	38	2651
935606	4194	4209	22311	22326	GTGTTCCAGGAGATAT	kkk-d10-kkk	70	2652
935608	4196	4211	22313	22328	TAGTGTTCCAGGAGAT	kkk-d10-kkk	47	2653
935611	4208	4223	22325	22340	CTTGGTTCTCTATAGT	kkk-d10-kkk	73	2654
935614	4597	4612	22714	22729	TGAACGGAAGTTTACA	kkk-d10-kkk	86	2655
935616	5190	5205	23307	23322	TACCTCAGTTTGTGAA	kkk-d10-kkk	89	2656
935618	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kkk-d10-kkk	75	2628
935619	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kkk-d10-kkk	96	2630
935620	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kkk-d10-kkk	30	2632
935621	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	k-d10-kekek	67	2044

[0563]

935622	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	k-d10-kekek	64	1679
935623	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	k-d10-kekek	75	1232
935624	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	k-d10-kekek	76	1817
935625	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	k-d10-kekek	92	1279
935626	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	k-d10-kekek	76	1121
935627	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	k-d10-kekek	84	1734
935628	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	k-d10-kekek	83	1505
935629	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	k-d10-kekek	81	2036
935630	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	k-d10-kekek	73	1968
935631	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	k-d10-kekek	79	1605
935632	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	k-d10-kekek	78	2627
935633	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	k-d10-kekek	79	649
935634	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	k-d10-kekek	64	548
935635	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	k-d10-kekek	90	1045
935636	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	k-d10-kekek	66	552
935637	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	k-d10-kekek	83	1427
935638	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	k-d10-kekek	68	1960
935639	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	k-d10-kekek	90	2119
935640	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	k-d10-kekek	86	2628
935641	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	k-d10-kekek	54	2629
935642	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	k-d10-kekek	74	1894
935643	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	k-d10-kekek	78	1356
935644	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	k-d10-kekek	54	426
935645	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	k-d10-kekek	76	1811
935646	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	k-d10-kekek	99	1579
935647	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	k-d10-kekek	106	2111
935648	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	k-d10-kekek	56	2021
935649	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	k-d10-kekek	93	2195
935650	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	k-d10-kekek	112	2630
935651	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	k-d10-kekek	64	2631
935652	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	k-d10-kekek	82	1971
935653	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	k-d10-kekek	76	1433
935654	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	k-d10-kekek	93	1197
935655	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	k-d10-kekek	39	2632
935656	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	k-d10-kekek	97	2633
935657	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	k-d10-kekek	77	451
935658	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	k-d10-kekek	35	560
935659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kk-d9-kekek	53	2044
935660	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kk-d9-kekek	61	1679
935661	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kk-d9-kekek	61	1232
935662	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kk-d9-kekek	78	1817
935663	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kk-d9-kekek	70	1279

[0564]

935664	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kk-d9-kekek	73	1121
935665	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kk-d9-kekek	72	1734
935666	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kk-d9-kekek	93	1505

표 39

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	37	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	49	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	15	2044
935667	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kk-d9-kekek	83	2036
935668	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kk-d9-kekek	45	1968
935669	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kk-d9-kekek	52	1605
935670	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kk-d9-kekek	60	2627
935671	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kk-d9-kekek	42	649
935672	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kk-d9-kekek	64	548
935673	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kk-d9-kekek	97	1045
935674	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kk-d9-kekek	57	552
935675	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kk-d9-kekek	88	1427
935676	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kk-d9-kekek	60	1960
935677	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kk-d9-kekek	80	2119
935678	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kk-d9-kekek	82	2628
935679	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kk-d9-kekek	36	2629
935680	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kk-d9-kekek	85	1894
935681	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kk-d9-kekek	76	1356
935682	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kk-d9-kekek	50	426
935683	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kk-d9-kekek	78	1811
935684	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kk-d9-kekek	84	1579
935685	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kk-d9-kekek	73	2111
935686	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kk-d9-kekek	44	2021
935687	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kk-d9-kekek	79	2195
935688	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kk-d9-kekek	120	2630
935689	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kk-d9-kekek	31	2631
935690	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kk-d9-kekek	87	1971
935691	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kk-d9-kekek	78	1433
935692	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kk-d9-kekek	88	1197

[0565]

935693	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kk-d9-kekek	72	2632
935694	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kk-d9-kekek	119	2633
935695	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kk-d9-kekek	83	451
935696	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kk-d9-kekek	19	560
935697	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d9-kkke	22	2044
935698	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kkk-d9-kkke	34	1679
935699	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kkk-d9-kkke	35	1232
935700	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kkk-d9-kkke	31	1817
935701	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kkk-d9-kkke	35	1279
935702	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kkk-d9-kkke	52	1121
935703	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kkk-d9-kkke	48	1734
935704	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kkk-d9-kkke	77	1505
935705	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kkk-d9-kkke	60	2036
935706	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kkk-d9-kkke	55	1968
935707	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kkk-d9-kkke	38	1605
935708	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kkk-d9-kkke	29	2627
935709	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kkk-d9-kkke	42	649
935710	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kkk-d9-kkke	54	548
935711	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kkk-d9-kkke	93	1045
935712	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kkk-d9-kkke	69	552
935713	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kkk-d9-kkke	64	1427
935714	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kkk-d9-kkke	64	1960
935715	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kkk-d9-kkke	75	2119
935716	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kkk-d9-kkke	67	2628
935717	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kkk-d9-kkke	51	2629
935718	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kkk-d9-kkke	98	1894
935719	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kkk-d9-kkke	48	1356
935720	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kkk-d9-kkke	60	426
935721	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kkk-d9-kkke	35	1811
935722	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kkk-d9-kkke	98	1579
935723	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d9-kkke	71	2111
935724	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kkk-d9-kkke	13	2021
935725	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kkk-d9-kkke	71	2195
935726	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kkk-d9-kkke	99	2630
935727	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kkk-d9-kkke	38	2631
935728	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kkk-d9-kkke	90	1971
935729	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kkk-d9-kkke	87	1433
935730	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kkk-d9-kkke	67	1197
935731	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kkk-d9-kkke	44	2632
935732	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kkk-d9-kkke	95	2633
935733	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kkk-d9-kkke	76	451
935734	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kkk-d9-kkke	32	560

[0566]

935735	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kk-d10-keke	54	2044
935736	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kk-d10-keke	67	1679
935737	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kk-d10-keke	68	1232
935738	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kk-d10-keke	70	1817
935739	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kk-d10-keke	56	1279
935740	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kk-d10-keke	54	1121
935741	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kk-d10-keke	34	1734
935742	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kk-d10-keke	69	1505

표 40

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	37	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	53	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	20	2044
935743	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kk-d10-keke	73	2036
935744	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kk-d10-keke	54	1968
935745	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kk-d10-keke	61	1605
935746	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kk-d10-keke	82	2627
935747	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kk-d10-keke	67	649
935748	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kk-d10-keke	67	548
935749	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kk-d10-keke	91	1045
935750	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kk-d10-keke	64	552
935751	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kk-d10-keke	96	1427
935752	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kk-d10-keke	77	1960
935753	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kk-d10-keke	67	2119
935754	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kk-d10-keke	80	2628
935755	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kk-d10-keke	59	2629
935756	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kk-d10-keke	84	1894
935757	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kk-d10-keke	79	1356
935758	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kk-d10-keke	72	426
935759	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kk-d10-keke	73	1811
935760	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kk-d10-keke	99	1579
935761	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kk-d10-keke	86	2111
935762	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kk-d10-keke	41	2021
935763	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kk-d10-keke	87	2195
935764	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kk-d10-keke	107	2630

[0567]

935765	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kk-d10-keke	33	2631
935766	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kk-d10-keke	112	1971
935767	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kk-d10-keke	89	1433
935768	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kk-d10-keke	90	1197
935769	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kk-d10-keke	73	2632
935770	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kk-d10-keke	118	2633
935771	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kk-d10-keke	91	451
935772	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kk-d10-keke	41	560
935773	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kk-d9-kdkdk	76	2044
935774	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kk-d9-kdkdk	89	1679
935775	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kk-d9-kdkdk	69	1232
935776	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kk-d9-kdkdk	101	1817
935777	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kk-d9-kdkdk	64	1279
935778	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kk-d9-kdkdk	61	1121
935779	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kk-d9-kdkdk	50	1734
935780	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kk-d9-kdkdk	96	1505
935781	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kk-d9-kdkdk	84	2036
935782	4227	4242	22344	22359	GTTGTAAATGAGTCGG	kk-d9-kdkdk	42	559
935783	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kk-d9-kdkdk	77	1968
935784	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kk-d9-kdkdk	84	1605
935785	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kk-d9-kdkdk	73	2627
935786	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kk-d9-kdkdk	75	649
935787	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kk-d9-kdkdk	55	548
935788	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kk-d9-kdkdk	94	1045
935789	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kk-d9-kdkdk	51	552
935790	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kk-d9-kdkdk	99	1427
935791	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kk-d9-kdkdk	66	1960
935792	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kk-d9-kdkdk	57	195
935793	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kk-d9-kdkdk	87	2119
935794	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kk-d9-kdkdk	97	2628
935795	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kk-d9-kdkdk	53	2629
935796	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kk-d9-kdkdk	92	1894
935797	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kk-d9-kdkdk	81	1356
935798	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kk-d9-kdkdk	68	426
935799	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kk-d9-kdkdk	69	1811
935800	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kk-d9-kdkdk	103	1579
935801	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kk-d9-kdkdk	97	2111
935802	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kk-d9-kdkdk	61	2021
935803	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kk-d9-kdkdk	102	2195
935804	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kk-d9-kdkdk	99	2630
935805	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kk-d9-kdkdk	47	2631
935806	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kk-d9-kdkdk	103	1971

[0568]

935807	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kk-d9-kdkdk	85	1433
935808	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kk-d9-kdkdk	106	1197
935809	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kk-d9-kdkdk	62	2632
935810	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kk-d9-kdkdk	102	2633
935811	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kk-d9-kdkdk	86	451
935812	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kk-d9-kdkdk	54	560
935813	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d8-kekek	57	2044
935814	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kkk-d8-kekek	78	1679
935815	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kkk-d8-kekek	63	1232
935816	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kkk-d8-kekek	63	1817
935817	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kkk-d8-kekek	74	1279
935818	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kkk-d8-kekek	70	1121

표 41

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	34	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	63	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	17	2044
935819	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kkk-d8-kekek	87	1734
935820	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kkk-d8-kekek	99	1505
935821	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kkk-d8-kekek	93	2036
935822	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kkk-d8-kekek	48	1968
935823	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kkk-d8-kekek	55	1605
935824	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kkk-d8-kekek	43	2627
935825	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kkk-d8-kekek	59	649
935826	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kkk-d8-kekek	73	548
935827	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kkk-d8-kekek	90	1045
935828	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kkk-d8-kekek	77	552
935829	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kkk-d8-kekek	88	1427
935830	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kkk-d8-	79	1960

[0569]

						kekek		
935831	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kkk-d8-kekek	82	2119
935832	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kkk-d8-kekek	90	2628
935833	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kkk-d8-kekek	44	2629
935834	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kkk-d8-kekek	97	1894
935835	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kkk-d8-kekek	68	1356
935836	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kkk-d8-kekek	57	426
935837	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kkk-d8-kekek	85	1811
935838	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kkk-d8-kekek	108	1579
935839	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d8-kekek	85	2111
935840	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kkk-d8-kekek	39	2021
935841	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kkk-d8-kekek	86	2195
935842	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kkk-d8-kekek	105	2630
935843	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kkk-d8-kekek	64	2631
935844	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kkk-d8-kekek	103	1971
935845	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kkk-d8-kekek	108	1433
935846	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kkk-d8-kekek	77	1197
935847	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kkk-d8-kekek	92	2632
935848	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kkk-d8-kekek	104	2633
935849	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kkk-d8-kekek	108	451
935850	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kkk-d8-kekek	24	560
935851	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d9-keke	22	2044
935852	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kkk-d9-keke	58	1679
935853	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kkk-d9-keke	41	1232
935854	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kkk-d9-keke	36	1817
935855	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kkk-d9-keke	50	1279
935856	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kkk-d9-keke	38	1121
935857	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	kkk-d9-keke	32	1734
935858	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	kkk-d9-keke	76	1505
935859	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	kkk-d9-keke	43	2036

[0570]

[0571]

935860	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	kkk-d9-keke	51	1968
935861	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	kkk-d9-keke	68	1605
935862	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	kkk-d9-keke	66	2627
935863	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	kkk-d9-keke	47	649
935864	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	kkk-d9-keke	65	548
935865	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	kkk-d9-keke	84	1045
935866	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	kkk-d9-keke	78	552
935867	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	kkk-d9-keke	76	1427
935868	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	kkk-d9-keke	59	1960
935869	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	kkk-d9-keke	58	2119
935870	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	kkk-d9-keke	79	2628
935871	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	kkk-d9-keke	66	2629
935872	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	kkk-d9-keke	92	1894
935873	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	kkk-d9-keke	62	1356
935874	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	kkk-d9-keke	85	426
935875	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	kkk-d9-keke	51	1811
935876	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	kkk-d9-keke	108	1579
935877	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d9-keke	63	2111
935878	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	kkk-d9-keke	23	2021
935879	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	kkk-d9-keke	87	2195
935880	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	kkk-d9-keke	92	2630
935881	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	kkk-d9-keke	44	2631
935882	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	kkk-d9-keke	92	1971
935883	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	kkk-d9-keke	93	1433
935884	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	kkk-d9-keke	71	1197
935885	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	kkk-d9-keke	67	2632
935886	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	kkk-d9-keke	118	2633
935887	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	kkk-d9-keke	76	451
935888	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	kkk-d9-keke	42	560
935889	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kk-d9-eeekk	53	2044
935890	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	kk-d9-eeekk	72	1679
935891	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	kk-d9-eeekk	75	1232
935892	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	kk-d9-eeekk	82	1817
935893	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	kk-d9-eeekk	69	1279
935894	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	kk-d9-eeekk	63	1121

표 42

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	31	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	54	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	15	2044
935971	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	k-d9-kekeke	60	1232
935972	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	k-d9-kekeke	81	1817
935973	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	k-d9-kekeke	80	1279
935974	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	k-d9-kekeke	68	1121
935975	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	k-d9-kekeke	88	1734
935976	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	k-d9-kekeke	101	1505
935977	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	k-d9-kekeke	91	2036
935978	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	k-d9-kekeke	89	1968
935979	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	k-d9-kekeke	77	1605
935980	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	k-d9-kekeke	70	2627
935981	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	k-d9-kekeke	91	649
935982	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	k-d9-kekeke	91	548
935983	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	k-d9-kekeke	96	1045
935984	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	k-d9-kekeke	88	552
935985	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	k-d9-kekeke	95	1427
935986	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	k-d9-kekeke	83	1960
935987	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	k-d9-kekeke	83	2119
935988	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	k-d9-kekeke	94	2628
935989	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	k-d9-kekeke	52	2629
935990	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	k-d9-kekeke	89	1894
935991	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	k-d9-kekeke	79	1356
935992	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	k-d9-kekeke	72	426
935993	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	k-d9-kekeke	89	1811
935994	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	k-d9-kekeke	98	1579
935995	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	k-d9-kekeke	94	2111
935996	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	k-d9-kekeke	53	2021
935997	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	k-d9-kekeke	98	2195
935998	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	k-d9-kekeke	96	2630
935999	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	k-d9-kekeke	67	2631
936000	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	k-d9-kekeke	84	1971

[0572]

936001	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	k-d9-kekeke	86	1433
936002	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	k-d9-kekeke	86	1197
936003	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	k-d9-kekeke	82	2632
936004	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	k-d9-kekeke	98	2633
936005	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	k-d9-kekeke	91	451
936006	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	k-d9-kekeke	38	560
936007	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	ekk-d9-kkee	45	2044
936008	N/A	N/A	8465	8480	AGCATTTTATCATCCG	ekk-d9-kkee	57	1679
936009	N/A	N/A	11116	11131	AGTGATGTCAGGTTTT	ekk-d9-kkee	61	1232
936010	5187	5202	23304	23319	CTCAGTTTGTGAAGCA	ekk-d9-kkee	55	1817
936011	4172	4187	22289	22304	CTGCTTGAGGTTTTCC	ekk-d9-kkee	48	1279
936012	2915	2930	21032	21047	TAGTATGAGAAACGGC	ekk-d9-kkee	62	1121
936013	4200	4215	22317	22332	TCTATAGTGTTCCAGG	ekk-d9-kkee	42	1734
936014	3070	3085	21187	21202	GCTTGATAAAGGCTGA	ekk-d9-kkee	65	1505
936015	3251	3266	21368	21383	CACTTTTAGAGAGGAG	ekk-d9-kkee	59	2036
936016	4227	4242	22344	22359	GTTGTAAATGAGTCGG	ekk-d9-kkee	31	559
936017	4591	4606	22708	22723	GAAGTTTACACTGGAT	ekk-d9-kkee	52	1968
936018	N/A	N/A	8464	8479	GCATTTTATCATCCGA	ekk-d9-kkee	39	1605
936019	N/A	N/A	11115	11130	GTGATGTCAGGTTTTC	ekk-d9-kkee	52	2627
936020	5186	5201	23303	23318	TCAGTTTGTGAAGCAT	ekk-d9-kkee	53	649
936021	4171	4186	22288	22303	TGCTTGAGGTTTTCCT	ekk-d9-kkee	65	548
936022	2914	2929	21031	21046	AGTATGAGAAACGGCC	ekk-d9-kkee	88	1045
936023	4199	4214	22316	22331	CTATAGTGTTCCAGGA	ekk-d9-kkee	92	552
936024	3069	3084	21186	21201	CTTGATAAAGGCTGAA	ekk-d9-kkee	83	1427
936025	3250	3265	21367	21382	ACTTTTAGAGAGGAGA	ekk-d9-kkee	72	1960
936026	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	ekk-d9-kkee	49	195
936027	4593	4608	22710	22725	CGGAAGTTTACACTGG	ekk-d9-kkee	76	2119
936028	N/A	N/A	8466	8481	AAGCATTTTATCATCC	ekk-d9-kkee	86	2628
936029	N/A	N/A	11117	11132	CAGTGATGTCAGGTTT	ekk-d9-kkee	80	2629
936030	5188	5203	23305	23320	CCTCAGTTTGTGAAGC	ekk-d9-kkee	89	1894
936031	4173	4188	22290	22305	ACTGCTTGAGGTTTTC	ekk-d9-kkee	54	1356
936032	2916	2931	21033	21048	GTAGTATGAGAAACGG	ekk-d9-kkee	71	426
936033	4201	4216	22318	22333	CTCTATAGTGTTCCAG	ekk-d9-kkee	41	1811
936034	3071	3086	21188	21203	AGCTTGATAAAGGCTG	ekk-d9-kkee	99	1579
936035	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	ekk-d9-kkee	71	2111
936036	4228	4243	22345	22360	AGTTGTAAATGAGTCG	ekk-d9-kkee	51	2021
936037	4594	4609	22711	22726	ACGGAAGTTTACACTG	ekk-d9-kkee	83	2195
936038	N/A	N/A	8467	8482	GAAGCATTTTATCATC	ekk-d9-kkee	99	2630
936039	N/A	N/A	11118	11133	GCAGTGATGTCAGGTT	ekk-d9-kkee	44	2631
936040	5189	5204	23306	23321	ACCTCAGTTTGTGAAG	ekk-d9-kkee	98	1971
936041	4174	4189	22291	22306	TACTGCTTGAGGTTTT	ekk-d9-kkee	94	1433
936042	2917	2932	21034	21049	TGTAGTATGAGAAACG	ekk-d9-kkee	94	1197

[0573]

936043	4202	4217	22319	22334	TCTCTATAGTGTTCCA	ekk-d9-kkee	61	2632
936044	3072	3087	21189	21204	AAGCTTGATAAAGGCT	ekk-d9-kkee	101	2633
936045	3253	3268	21370	21385	GACACTTTTAGAGAGG	ekk-d9-kkee	76	451
936046	4229	4244	22346	22361	CAGTTGTAAATGAGTC	ekk-d9-kkee	45	560

[0574]

[0575] **실시예 9: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머의 효과**

[0576] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0577] 5,000 세포/웰의 밀도로 배양된 MM.1R 세포는 미처리된 대조군에 대하여 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 7에서 상기 기재된) 인간 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에

비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0578] 표 43 내지 52에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3-10-3 cEt 갭머이다. 갭머는 16개의 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 10개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 3개의 cEt 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고: kkkddddddddddkkk; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'k'는 cEt 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0579] 아래 표 43 내지 52에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 43

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	37	195
969844	N/A	N/A	3801	3816	CCTTACCTCGCCCTGG	131	2657
969854	N/A	N/A	4265	4280	CGCCAGCGGGTGAGCA	81	2658
969864	N/A	N/A	4371	4386	GGCGACGACAGCTGCG	115	2659
969874	N/A	N/A	4518	4533	AGCTAGCGCGCACTAA	108	2660
969884	N/A	N/A	4836	4851	TCCTGTAACGCACCCG	113	2661
969894	N/A	N/A	5487	5502	CCTGATGCCTCCGCCG	94	2662
969904	N/A	N/A	5667	5682	CGAGAACGCACGGACG	111	2663
969914	N/A	N/A	5761	5776	GCACAGGCGCGGACGC	106	2664
969924	N/A	N/A	6002	6017	GTGCACTCGCGCAAAG	105	2665
969934	N/A	N/A	6266	6281	TGCGGAGGTTCCTTGA	88	2666
969944	N/A	N/A	6317	6332	CTGCCAAGTTGAAGAC	67	2667
969954	N/A	N/A	6407	6422	GTCCTTCAGATTTACA	117	2668
969964	N/A	N/A	6771	6786	ATACATGTCTGGTTTA	96	2669
969974	511	526	6990	7005	TTTTGGCTCCCTCAGG	103	2670
969984	N/A	N/A	7169	7184	TTTCAACTTGTGACCC	99	2671
969994	N/A	N/A	7222	7237	ATACATTGAGGCATAC	98	2672
970004	N/A	N/A	7577	7592	GACATAAAGGACCCCG	92	2673
970014	N/A	N/A	7639	7654	GGTCTGAGTTGTACAG	80	2674
970024	N/A	N/A	8104	8119	CACCAATGGCAGCACC	84	2675
970034	N/A	N/A	8221	8236	CATGATAAGGCACTAC	106	2676
970044	N/A	N/A	8384	8399	TGGAGATACTTGTACT	58	2677
970054	N/A	N/A	8489	8504	ATCCCTTATTAGACTG	107	2678
970064	645	660	9135	9150	CCAGCTTCGGTCGAGG	105	2679
970074	701	716	9191	9206	GTCATGGGACATTGGT	74	2680
970084	N/A	N/A	9431	9446	CTGAGAGTAAACTTGG	101	2681
970094	N/A	N/A	9582	9597	GCTCAATAATCTCCCA	100	2682
970104	N/A	N/A	9679	9694	GTGTTTGCCATGGTAT	43	2683
970114	N/A	N/A	9842	9857	CGCATTGCTAGATTCT	63	2684
970124	N/A	N/A	9987	10002	GGATAACCTGAACATG	91	2685
970134	N/A	N/A	10120	10135	CCATATTGGAAACCAG	90	2686
970144	N/A	N/A	10178	10193	CAGTAAACGCAAGTCT	114	2687
970154	N/A	N/A	10262	10277	AGACAGGTCTCTACCT	112	2688
970164	N/A	N/A	10449	10464	TGCCAAAGAGCCCAAT	119	2689

[0580]

970174	N/A	N/A	10675	10690	AACTAGCAGGGCACGC	98	2690
970184	811	826	10876	10891	GGACTCCGGGAGCCTG	108	2691
970194	N/A	N/A	11103	11118	TTTCTAATGGTGCTCC	96	2692
970203	N/A	N/A	11365	11380	AACTAATGTCCCCAGG	112	2693
970213	N/A	N/A	11452	11467	TTGTTTGCAAGCTATA	64	2694
970223	N/A	N/A	11540	11555	TTCTTTATAGTAGGTA	85	2695
970233	N/A	N/A	11664	11679	GAATTCCAAACCTTAA	96	2696
970243	N/A	N/A	11946	11961	ACACAAGTCTTAGGTG	253	2697
970253	N/A	N/A	12007	12022	TCAGAAATCACGAGGT	57	2698
970263	N/A	N/A	12213	12228	TAATCTGTATCATGCA	78	2699
970273	N/A	N/A	12293	12308	AGCTGCCACTGGTAAC	100	2700
970283	N/A	N/A	12676	12691	GGCCTTAATGGTGATT	116	2701
970293	N/A	N/A	12929	12944	GAAATGAACCCTAAGT	105	2702
970303	N/A	N/A	13129	13144	ACCGACTCTTTTTTTA	102	2703
970313	N/A	N/A	13400	13415	CAGAGCTCCGGAGTCA	106	2704
970323	N/A	N/A	14015	14030	GCGACTGCTGAAAACC	104	2705
970333	N/A	N/A	14206	14221	AGTACAGTCCACTCCA	93	2706
970343	N/A	N/A	14248	14263	CCAACTTATAGCACTC	86	2707
970353	N/A	N/A	14673	14688	ACAAAAACTTGGGTCA	113	2708
970363	N/A	N/A	15188	15203	GATGGGACCGCCCTGG	113	2709
970373	N/A	N/A	15597	15612	CTAGTCGCGCAAGTCT	104	2710
970383	N/A	N/A	15852	15867	CAGAATGGCGAGTTGG	69	2711
970393	N/A	N/A	15918	15933	CTTAGTCAGAATCTGT	99	2712
970403	N/A	N/A	16174	16189	TAAAATGTCACGCCCG	100	2713
970413	N/A	N/A	16468	16483	CACCAGCCATCGGCAG	119	2714
970423	N/A	N/A	16699	16714	AGTGAAGTCGGGAGAT	92	2715
970433	N/A	N/A	16869	16884	GGCTCTTGATGTGAAC	112	2716
970443	N/A	N/A	16961	16976	ATCACCGAACACACCA	112	2717

표 44

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	26	195
935583	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	16	2718
969845	N/A	N/A	4005	4020	GCCAAGGAGGCGGGCC	102	2719
969855	N/A	N/A	4294	4309	ACCCAAATGTGGAGCT	97	2720
969865	N/A	N/A	4377	4392	GGAGAGGGCGACGACA	101	2721

[0581]

969875	N/A	N/A	4541	4556	GAATAGGACCCCTATC	103	2722
969885	N/A	N/A	4876	4891	TCCGAGCTCGGCCCCC	110	2723
969895	N/A	N/A	5506	5521	TGCGGCTCCGGCGACG	120	2724
969905	N/A	N/A	5670	5685	AAACGAGAACGCACGG	91	2725
969915	N/A	N/A	5766	5781	CGCCGGCACAGGCGCG	86	2726
969925	N/A	N/A	6006	6021	GTGTGTGCACTCGCGC	81	2727
969935	N/A	N/A	6269	6284	AGATGCGGAGGTTCCT	68	2728
969945	N/A	N/A	6324	6339	CCTATCACTGCCAAGT	103	2729
969955	N/A	N/A	6412	6427	CATAGGTCCTTCAGAT	105	2730
969965	414	429	6893	6908	CAAAGCGCACCGCAGG	104	2731
969975	N/A	N/A	6999	7014	CCCTACCTTTTTTGGC	107	2732
969985	N/A	N/A	7186	7201	GCTGAACCCCACAGGA	100	2733
969995	N/A	N/A	7223	7238	TATACATTGAGGCATA	93	2734
970005	N/A	N/A	7579	7594	GTGACATAAAGGACCC	90	2735
970015	N/A	N/A	7641	7656	AAGGTCTGAGTTGTAC	80	2736
970025	N/A	N/A	8130	8145	CCCGACCCTCCCCAAC	135	2737
970035	N/A	N/A	8223	8238	CACATGATAAGGCACT	79	2738
970045	N/A	N/A	8387	8402	CAATGGAGATACTTGT	116	2739
970055	N/A	N/A	8493	8508	GGGAATCCCTTATTAG	100	2740
970065	647	662	9137	9152	CTCCAGCTTCGGTCGA	91	2741
970075	N/A	N/A	9280	9295	AGCAATTAGCTCTTCT	89	2742
970085	N/A	N/A	9435	9450	GATCCTGAGAGTAAAC	94	2743
970095	N/A	N/A	9583	9598	AGCTCAATAATCTCCC	94	2744
970105	N/A	N/A	9740	9755	CCACAATCAGCAAGTC	100	2745
970115	N/A	N/A	9844	9859	ACCGCATTGCTAGATT	73	2746
970125	N/A	N/A	9995	10010	GCAGCCAAGGATAACC	94	2747
970135	N/A	N/A	10127	10142	TCCACTACCATATTGG	129	2748
970145	N/A	N/A	10180	10195	AGCAGTAAACGCAAGT	73	2749
970155	N/A	N/A	10268	10283	GCTTCAAGACAGGTCT	71	2750
970165	N/A	N/A	10477	10492	GCTGAGAGTTCAGGTC	93	2751
970175	N/A	N/A	10678	10693	AGCAACTAGCAGGGCA	102	2752
970185	N/A	N/A	11001	11016	TCGAATCTGCCCAAAG	77	2753
970204	N/A	N/A	11369	11384	CCAGAACTAATGTCCC	94	2754
970214	N/A	N/A	11455	11470	TATTTGTTTGCAAGCT	70	2755
970224	N/A	N/A	11549	11564	AGAGGTGCCTTCTTTA	82	2756
970234	N/A	N/A	11749	11764	CCACAACTCTCGCCTC	109	2757
970244	N/A	N/A	11948	11963	CCACACAAGTCTTAGG	85	2758
970254	N/A	N/A	12048	12063	CGAGGTGATTCTCGGG	85	2759
970264	N/A	N/A	12222	12237	GCTGATAATTAATCTG	109	2760
970274	N/A	N/A	12373	12388	CGCCCATGAGTTGAAA	87	2761
970284	N/A	N/A	12692	12707	AAAGGGTAAGCACTGA	81	2762
970294	N/A	N/A	12991	13006	ATTTAAGTCATGTGTC	83	2763

[0582]

970304	N/A	N/A	13132	13147	GCCACCGACTCTTTTT	105	2764
970314	N/A	N/A	13416	13431	CGGCAGTCTGCAAACA	76	2765
970324	N/A	N/A	14016	14031	GGCGACTGCTGAAAAC	110	2766
970334	N/A	N/A	14207	14222	CAGTACAGTCCACTCC	95	2767
970344	N/A	N/A	14249	14264	GCCAACTTATAGCACT	62	2768
970354	N/A	N/A	14686	14701	TCTGGATGAGCTTACA	86	2769
970364	N/A	N/A	15375	15390	ATCCACTGGCACCAAG	95	2770
970374	N/A	N/A	15599	15614	TTCTAGTCGCGCAAGT	107	2771
970384	N/A	N/A	15866	15881	CTACACAGGCTAATCA	96	2772
970394	N/A	N/A	15920	15935	GACTTAGTCAGAATCT	90	2773
970404	N/A	N/A	16176	16191	AATAAAATGTCACGCC	80	2774
970414	N/A	N/A	16610	16625	CAGAATGTTTCGACAT	86	2775
970424	N/A	N/A	16703	16718	CCACAGTGAAGTCGGG	94	2776
970434	N/A	N/A	16885	16900	TTACTCCGCTGAGTGG	104	2777
970444	N/A	N/A	16964	16979	CTCATCACCGAACACA	92	2778

표 45

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	33	195
969846	N/A	N/A	4037	4052	GCGCGGAGGGCAGGCG	132	2779
969856	N/A	N/A	4298	4313	AGCGACCCAAATGTGG	102	2780
969866	N/A	N/A	4407	4422	GCCCGGGAGAGCGGAG	132	2781
969876	N/A	N/A	4637	4652	CGCGGAGGACCTCGCC	107	2782
969886	N/A	N/A	4896	4911	GCGGGCACAGCCGTCC	121	2783
969896	N/A	N/A	5530	5545	AGCCGAGGCCTCCTTT	128	2784
969906	N/A	N/A	5673	5688	TGGAAACGAGAACGCA	107	2785
969916	N/A	N/A	5774	5789	AAAACAGCCGCCGGCA	109	2786
969926	N/A	N/A	6022	6037	CGTAACAACGACACAC	135	2787
969936	N/A	N/A	6272	6287	GTGAGATGCGGAGGTT	61	2788
969946	N/A	N/A	6360	6375	AGCTATGCTCTAGGAA	89	2789
969956	N/A	N/A	6414	6429	CGCATAGGTCCTTCAG	94	2790
969966	429	444	6908	6923	GTCATTGCTCTTGTTC	82	2791
969976	N/A	N/A	7004	7019	AGAGCCCCTACCTTTT	107	2792
969986	N/A	N/A	7188	7203	ATGCTGAACCCCACAG	84	2793
969996	N/A	N/A	7224	7239	ATATACATTGAGGCAT	131	2794
970006	N/A	N/A	7592	7607	GCGAATGTGCCTTGTG	88	2795

[0583]

970016	N/A	N/A	7644	7659	TACAAGGTCTGAGTTG	106	2796
970026	N/A	N/A	8132	8147	CGCCCGACCCTCCCCA	124	2797
970036	N/A	N/A	8224	8239	TCACATGATAAGGCAC	81	2798
970046	N/A	N/A	8390	8405	GGACAATGGAGATACT	97	2799
970056	N/A	N/A	8496	8511	TCAGGGAATCCCTTAT	96	2800
970066	650	665	9140	9155	TCCCTCCAGCTTCGGT	121	2801
970076	N/A	N/A	9284	9299	CATTAGCAATTAGCTC	137	2802
970086	N/A	N/A	9437	9452	TGGATCCTGAGAGTAA	100	2803
970096	N/A	N/A	9587	9602	TACCAGCTCAATAATC	127	2804
970106	N/A	N/A	9744	9759	TAATCCACAATCAGCA	127	2805
970116	N/A	N/A	9847	9862	GTTACCGCATTGCTAG	84	2806
970126	N/A	N/A	10002	10017	ACTACCTGCAGCCAAG	96	2807
970136	N/A	N/A	10130	10145	TCCTCCACTACCATAT	113	2808
970146	N/A	N/A	10184	10199	CCAGAGCAGTAAACGC	89	2809
970156	N/A	N/A	10273	10288	CCGATGCTTCAAGACA	87	2810
970166	N/A	N/A	10489	10504	GTTCACAACAGAGCTG	116	2811
970176	N/A	N/A	10711	10726	CGCCCAATCACCTTCC	119	2812
970186	N/A	N/A	11005	11020	CCCATCGAATCTGCCC	124	2813
970195	N/A	N/A	11127	11142	GAACCACAAGCAGTGA	132	2814
970205	N/A	N/A	11371	11386	GACCAGAACTAATGTC	127	2815
970215	N/A	N/A	11468	11483	CAGATTGAATCCATAT	80	2816
970225	N/A	N/A	11553	11568	GCCTAGAGGTGCCTTC	87	2817
970235	N/A	N/A	11797	11812	AAAGAGCTGGTAGGTC	135	2818
970245	N/A	N/A	11960	11975	CTCTTCAGGCACCCAC	87	2819
970255	N/A	N/A	12052	12067	CATTCGAGGTGATTCT	89	2820
970265	N/A	N/A	12224	12239	TGGCTGATAATTAATC	105	2821
970275	N/A	N/A	12383	12398	TTTAAAATATCGCCCA	101	2822
970285	N/A	N/A	12694	12709	TTAAAGGGTAAGCACT	118	2823
970295	N/A	N/A	13039	13054	ACTTGCTAAGTCTTAT	87	2824
970305	N/A	N/A	13197	13212	TGGAGAAGTCCCGTGG	109	2825
970315	N/A	N/A	13769	13784	CCTTACCTGACAAGAA	111	2826
970325	N/A	N/A	14019	14034	AGAGGCGACTGCTGAA	119	2827
970335	N/A	N/A	14208	14223	CCAGTACAGTCCACTC	106	2828
970345	N/A	N/A	14332	14347	CGCTGAATTGTCATGA	101	2829
970355	N/A	N/A	14688	14703	AATCTGGATGAGCTTA	96	2830
970365	N/A	N/A	15410	15425	TCATTAGAAAGCCCTC	119	2831
970375	N/A	N/A	15602	15617	AAGTTCTAGTCGCGCA	89	2832
970385	N/A	N/A	15868	15883	ACCTACACAGGCTAAT	104	2833
970395	N/A	N/A	15986	16001	GCTAACTTACAGGACT	108	2834
970405	N/A	N/A	16252	16267	AGACAAGTGCCCATCC	99	2835
970415	N/A	N/A	16611	16626	TCAGAATGTTTCGACA	94	2836
970425	N/A	N/A	16712	16727	GGTAGTAGACCACAGT	77	2837

[0584]

970435	N/A	N/A	16890	16905	CACTCTTACTCCGCTG	112	2838
970445	N/A	N/A	16966	16981	CCCTCATCACCGAACA	125	2839

표 46

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	33	195
969847	N/A	N/A	4044	4059	CGCAGGAGCGCGGAGG	128	2840
969857	N/A	N/A	4302	4317	TCGGAGCGACCCAAAT	88	2841
969867	N/A	N/A	4444	4459	ATTCCGCGCGCAGAGC	121	2842
969877	N/A	N/A	4643	4658	TCCACGCGCGGAGGAC	143	2843
969887	N/A	N/A	4928	4943	ACCTTCGCGGCCGGCC	142	2844
969897	N/A	N/A	5570	5585	CGCCCAGGACCCGGCT	101	2845
969907	N/A	N/A	5705	5720	CGGGAGCCCGGAGGAA	103	2846
969917	N/A	N/A	5782	5797	GAGAGACGAAAACAGC	95	2847
969927	N/A	N/A	6112	6127	GAGGAAGTCCCCTTCC	96	2848
969937	N/A	N/A	6274	6289	GAGTGAGATGCGGAGG	45	2849
969947	N/A	N/A	6364	6379	CCCCAGCTATGCTCTA	130	2850
969957	N/A	N/A	6416	6431	GGCGCATAGGTCCTTC	107	2851
969967	446	461	6925	6940	TCAACCAGTTCCTCAA	123	2852
969977	N/A	N/A	7008	7023	CAGGAGAGCCCCTACC	108	2853
969987	N/A	N/A	7191	7206	CCTATGCTGAACCCCA	112	2854
969997	N/A	N/A	7225	7240	CATATACATTGAGGCA	80	2855
970007	N/A	N/A	7598	7613	TGGCATGCGAATGTGC	121	2856
970017	N/A	N/A	7648	7663	TTTCTACAAGGTCTGA	97	2857
970027	N/A	N/A	8135	8150	ACACGCCCGACCCTCC	96	2858
970037	N/A	N/A	8231	8246	TGTGGTTTCACATGAT	79	2859
970047	N/A	N/A	8403	8418	GGAGGATCATAAAGGA	68	2860
970057	N/A	N/A	8520	8535	GTGCTCTTACAGCCTC	115	2861
970067	655	670	9145	9160	CGTAGTCCCTCCAGCT	73	2862
970077	N/A	N/A	9289	9304	GGCCACATTAGCAATT	100	2863
970087	N/A	N/A	9440	9455	GCATGGATCCTGAGAG	89	2864
970097	N/A	N/A	9600	9615	TTCGAGAGAAATATAC	78	2865
970107	N/A	N/A	9748	9763	CATCTAATCCACAATC	119	2866
970117	N/A	N/A	9849	9864	GAGTTACCGCATTGCT	53	2867
970127	N/A	N/A	10004	10019	TCACTACCTGCAGCCA	94	2868

[0585]

970137	N/A	N/A	10133	10148	AATTCCTCCACTACCA	141	2869
970147	N/A	N/A	10187	10202	GAGCCAGAGCAGTAAA	102	2870
970157	N/A	N/A	10275	10290	TACCGATGCTTCAAGA	103	2871
970167	N/A	N/A	10499	10514	CACAAAGCGGGTTCAC	112	2872
970177	N/A	N/A	10777	10792	AGAGAGTCCGACGCAC	118	2873
970187	N/A	N/A	11006	11021	TCCCATCGAATCTGCC	105	2874
970196	N/A	N/A	11136	11151	CGGTCAGCAGAACCAC	108	2875
970206	N/A	N/A	11377	11392	ATGAGGGACCAGAACT	94	2876
970216	N/A	N/A	11470	11485	ATCAGATTGAATCCAT	77	2877
970226	N/A	N/A	11555	11570	AAGCCTAGAGGTGCCT	71	2878
970236	N/A	N/A	11813	11828	CCTCATTCACAACTAG	95	2879
970246	N/A	N/A	11963	11978	CTACTCTTCAGGCACC	82	2880
970256	N/A	N/A	12055	12070	GGCCATTCGAGGTGAT	99	2881
970266	N/A	N/A	12229	12244	GCTCATGGCTGATAAT	117	2882
970276	N/A	N/A	12385	12400	TCTTTAAAATATCGCC	145	2883
970286	N/A	N/A	12697	12712	ACATTAAAGGGTAAGC	123	2884
970296	N/A	N/A	13042	13057	AGAACTTGCTAAGTCT	134	2885
970306	N/A	N/A	13207	13222	GGTCAACACTTGGAGA	123	2886
970316	N/A	N/A	13771	13786	TGCCTTACCTGACAAG	96	2887
970326	N/A	N/A	14023	14038	TTTAAGAGGCGACTGC	200	2888
970336	N/A	N/A	14211	14226	AAACCAGTACAGTCCA	123	2889
970346	N/A	N/A	14431	14446	CCCACGCGGGAGGCTC	123	2890
970356	N/A	N/A	14706	14721	CTTTGGGCACCAAAAG	133	2891
970366	N/A	N/A	15411	15426	TTCATTAGAAAGCCCT	122	2892
970376	N/A	N/A	15606	15621	TAGTAAGTTCTAGTCG	113	2893
970386	N/A	N/A	15878	15893	CTGAGACTACACCTAC	140	2894
970396	N/A	N/A	15991	16006	TTCTAGCTAACTTACA	118	2895
970406	N/A	N/A	16271	16286	GACTGGAACATTGTTG	141	2896
970416	N/A	N/A	16639	16654	TGCCATGGACAAGTTT	118	2897
970426	N/A	N/A	16717	16732	CAAAAGGTAGTAGACC	89	2898
970436	N/A	N/A	16891	16906	GCACTCTTACTCCGCT	98	2899
970446	N/A	N/A	16970	16985	GAAACCCTCATCACCG	138	2900

표 47

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	23	195

[0586]

969848	N/A	N/A	4047	4062	CGTCGCAGGAGCGCGG	99	2901
969858	N/A	N/A	4313	4328	GCACGCAAGGCTCGGA	93	2902
969868	N/A	N/A	4446	4461	GGATTCCGCGCGCAGA	79	2903
969878	N/A	N/A	4677	4692	CGCGACTCTGTCAGTT	92	2904
969888	N/A	N/A	4981	4996	CTGCGAAGCGCGCGCG	106	2905
969898	N/A	N/A	5600	5615	GCCTTCAGCGGTTTCC	96	2906
969908	N/A	N/A	5719	5734	ACGGAGGCGGCAGACG	109	2907
969918	N/A	N/A	5785	5800	GGTGAGAGACGAAAAC	116	2908
969928	N/A	N/A	6115	6130	CCGGAGGAAGTCCCCT	100	2909
969938	N/A	N/A	6277	6292	GTAGAGTGAGATGCGG	49	2910
969948	N/A	N/A	6397	6412	TTTACACCGTTGCTCA	97	2911
969958	N/A	N/A	6418	6433	ATGGCGCATAGGTCCT	105	2912
969968	450	465	6929	6944	CCGCTCAACCAGTTCC	112	2913
969978	N/A	N/A	7011	7026	ATTCAGGAGAGCCCCT	115	2914
969988	N/A	N/A	7193	7208	CTCCTATGCTGAACCC	91	2915
969998	N/A	N/A	7227	7242	CCCATATACATTGAGG	84	2916
970008	N/A	N/A	7603	7618	ACAGATGGCATGCGAA	81	2917
970018	N/A	N/A	7666	7681	TGCTATTAAACTGATT	103	2918
970028	N/A	N/A	8138	8153	CGGACACGCCCGACCC	93	2919
970038	N/A	N/A	8331	8346	ACCAAAAGTACCACAG	108	2920
970048	N/A	N/A	8445	8460	GACTGGAGTGAACCCT	62	2921
970058	N/A	N/A	8522	8537	GGGTGCTCTTACAGCC	102	2922
970068	677	692	9167	9182	TCCGGGTGTGGCTGAT	74	2923
970078	N/A	N/A	9310	9325	CCAGGATTCGCCATGG	87	2924
970088	N/A	N/A	9445	9460	GCCTAGCATGGATCCT	104	2925
970098	N/A	N/A	9605	9620	CACTATTCGAGAGAAA	70	2926
970108	N/A	N/A	9754	9769	GGACCACATCTAATCC	112	2927
970118	N/A	N/A	9852	9867	CCTGAGTTACCGCATT	76	2928
970128	N/A	N/A	10011	10026	CACCTCTTCACTACCT	100	2929
970138	N/A	N/A	10138	10153	TAGCCAATTCCTCCAC	99	2930
970148	N/A	N/A	10193	10208	TCCATAGAGCCAGAGC	80	2931
970158	N/A	N/A	10277	10292	GTTACCGATGCTTCAA	54	2932
970168	N/A	N/A	10550	10565	ACTAACAGGGAGACTG	119	2933
970178	N/A	N/A	10779	10794	ACAGAGAGTCCGACGC	108	2934
970188	N/A	N/A	11012	11027	CTAAAGTCCCATCGAA	102	2935
970197	N/A	N/A	11142	11157	CTGAAACGGTCAGCAG	97	2936
970207	N/A	N/A	11399	11414	TAGGCACATCAATGTT	88	2937
970217	N/A	N/A	11525	11540	AAGATCTCCATGGTGC	61	2938
970227	N/A	N/A	11557	11572	CCAAGCCTAGAGGTGC	79	2939
970237	N/A	N/A	11820	11835	GTGCAAGCCTCATTCA	81	2940
970247	N/A	N/A	11993	12008	GTTGCCGAGATATAAA	87	2941
970257	N/A	N/A	12085	12100	AGACAGTGCGCCCCAA	117	2942

[0587]

970267	N/A	N/A	12231	12246	GTGCTCATGGCTGATA	76	2943
970277	N/A	N/A	12455	12470	TAAAACTGCGCTCTCT	114	2944
970287	N/A	N/A	12860	12875	CCACATACCTGAAACG	109	2945
970297	N/A	N/A	13056	13071	GAGCATCACTATTAAG	86	2946
970307	N/A	N/A	13216	13231	CATGAGCTCGGTCAAC	101	2947
970317	N/A	N/A	13779	13794	TAACGAGGTGCCTTAC	87	2948
970327	N/A	N/A	14026	14041	TGTTTTAAGAGGCGAC	97	2949
970337	N/A	N/A	14217	14232	TGTGCAAAACCAGTAC	120	2950
970347	N/A	N/A	14448	14463	GGGTAGAGCAGCTCCC	116	2951
970357	N/A	N/A	14710	14725	TTTGCTTTGGGCACCA	76	2952
970367	N/A	N/A	15431	15446	TGCCAGTTCCTTGTGA	102	2953
970377	N/A	N/A	15607	15622	ATAGTAAGTTCTAGTC	89	2954
970387	N/A	N/A	15880	15895	ATCTGAGACTACACCT	108	2955
970397	N/A	N/A	16095	16110	ATACACACCCTCGGGC	110	2956
970407	N/A	N/A	16274	16289	ACGGACTGGAACATTG	62	2957
970417	N/A	N/A	16640	16655	ATGCCATGGACAAGTT	82	2958
970427	N/A	N/A	16728	16743	CCACGAAGATTCAAAA	107	2959
970437	N/A	N/A	16894	16909	TGAGCACTCTTACTCC	106	2960
970447	N/A	N/A	16976	16991	TGTTCAGAAACCCTCA	115	2961

표 48

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	27	195
969849	N/A	N/A	4081	4096	CGGTTAGCTCATCCCG	95	2962
969859	N/A	N/A	4320	4335	GGCCACCGCACGCAAG	124	2963
969869	N/A	N/A	4488	4503	CGACAAGTGGCGCAGA	98	2964
969879	N/A	N/A	4805	4820	CGACACGCGCCGCTCG	62	2965
969889	N/A	N/A	4989	5004	CTTTGAGGCTGCGAAG	98	2966
969899	N/A	N/A	5610	5625	GCCCGGCCGGGCCTTC	104	2967
969909	N/A	N/A	5725	5740	CCACGGACGGAGGCGG	106	2968
969919	N/A	N/A	5793	5808	AGAGACGCGGTGAGAG	120	2969
969929	N/A	N/A	6123	6138	CCAAATTCCCGGAGGA	125	2970
969939	N/A	N/A	6280	6295	CCGGTAGAGTGAGATG	103	2971
969949	N/A	N/A	6398	6413	ATTTACACCGTTGCTC	87	2972
969959	N/A	N/A	6420	6435	GAATGGCGCATAGGTC	74	2973
969969	454	469	6933	6948	GGCTCCGCTCAACCAG	91	2974

[0588]

969979	N/A	N/A	7026	7041	TGTTAGGTGACCCAAA	98	2975
969989	N/A	N/A	7198	7213	TAATTCTCCTATGCTG	97	2976
969999	N/A	N/A	7243	7258	ATTCAATGCACCCCCC	98	2977
970009	N/A	N/A	7604	7619	GACAGATGGCATGCGA	84	2978
970019	N/A	N/A	7727	7742	ATAACACGGTGTTGAC	79	2979
970029	N/A	N/A	8140	8155	GGCGGACACGCCCGAC	93	2980
970039	N/A	N/A	8343	8358	GCTAAACCTGGCACCA	93	2981
970049	N/A	N/A	8451	8466	CGAAAAGACTGGAGTG	74	2982
970059	N/A	N/A	8784	8799	GGGTTAAAGGAGTGCA	100	2983
970069	681	696	9171	9186	GATTTCCGGGTGTGGC	25	2984
970079	N/A	N/A	9371	9386	CCCCGAGCTGCACACG	105	2985
970089	N/A	N/A	9457	9472	ACGAAGGGCAGTGCCT	105	2986
970099	N/A	N/A	9613	9628	GAACACACCACTATTC	120	2987
970109	N/A	N/A	9772	9787	GGAACTCCCGAGGGCA	87	2988
970119	N/A	N/A	9854	9869	GGCCTGAGTTACCGCA	92	2989
970129	N/A	N/A	10013	10028	TACACCTCTTCACTAC	118	2990
970139	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	59	2991
970149	N/A	N/A	10196	10211	AATTCCATAGAGCCAG	82	2992
970159	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	44	2993
970169	N/A	N/A	10558	10573	TGTAACTGACTAACAG	131	2994
970179	N/A	N/A	10783	10798	CTAGACAGAGAGTCCG	95	2995
970189	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	58	2996
970198	N/A	N/A	11143	11158	GCTGAAACGGTCAGCA	92	2997
970208	N/A	N/A	11401	11416	CTTAGGCACATCAATG	92	2998
970218	N/A	N/A	11527	11542	GTAAGATCTCCATGGT	83	2999
970228	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	34	3000
970238	N/A	N/A	11826	11841	AAAAAGGTGCAAGCCT	94	3001
970248	N/A	N/A	11996	12011	GAGGTTGCCGAGATAT	71	3002
970258	N/A	N/A	12094	12109	AAGCGAGTCAGACAGT	122	3003
970268	N/A	N/A	12278	12293	CTGTATGGAACCCCAA	97	3004
970278	N/A	N/A	12511	12526	ATGTAAAGTCTGCTGA	80	3005
970288	N/A	N/A	12862	12877	GTCCACATACCTGAAA	92	3006
970298	N/A	N/A	13059	13074	ATAGAGCATCACTATT	100	3007
970308	N/A	N/A	13219	13234	CAGCATGAGCTCGGTC	78	3008
970318	N/A	N/A	13786	13801	TAACAGATAACGAGGT	88	3009
970328	N/A	N/A	14054	14069	TCGAGATCATAGTGCA	71	3010
970338	N/A	N/A	14219	14234	CCTGTGCAAAACCAGT	110	3011
970348	N/A	N/A	14459	14474	TGGCGAGTGGCGGGTA	118	3012
970358	N/A	N/A	14733	14748	AAGCTTAGTTATCTGG	65	3013
970368	N/A	N/A	15573	15588	AGGACACTCACAGGCG	92	3014
970378	N/A	N/A	15614	15629	CAGATTAATAGTAAGT	112	3015
970388	N/A	N/A	15885	15900	CCGTGATCTGAGACTA	55	3016

[0589]

970398	N/A	N/A	16144	16159	TGACACAGGAGCCGCT	85	3017
970408	N/A	N/A	16283	16298	AGATACAAAACGGACT	115	3018
970418	N/A	N/A	16642	16657	TTATGCCATGGACAAG	81	3019
970428	N/A	N/A	16730	16745	ACCCACGAAGATTCAA	117	3020
970438	N/A	N/A	16899	16914	AGGAATGAGCACTCTT	93	3021
970448	N/A	N/A	16984	16999	AGAGACCATGTTCAGA	88	3022
970608	1440	1455	19557	19572	AGATCTGTGGTAATCT	103	3023

표 49

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	19	195
969850	N/A	N/A	4151	4166	GGCAGTTGTGCCGTCT	117	3024
969860	N/A	N/A	4342	4357	AGGGACCGCGCCAGGC	100	3025
969870	N/A	N/A	4490	4505	AACGACAAGTGGCGCA	88	3026
969880	N/A	N/A	4808	4823	TCCCGACACGCGCCGC	112	3027
969890	N/A	N/A	5006	5021	CCACGAGGCCCCGGAG	96	3028
969900	N/A	N/A	5655	5670	GACGAACGCGCAAAAC	85	3029
969910	N/A	N/A	5747	5762	GCACGGAGAGGGCGAG	96	3030
969920	N/A	N/A	5795	5810	ACAGAGACGCGGTGAG	86	3031
969930	N/A	N/A	6211	6226	GGACTAAGGACAGCTG	87	3032
969940	N/A	N/A	6283	6298	TAACCGGTAGAGTGAG	73	3033
969950	N/A	N/A	6400	6415	AGATTTACACCGTTGC	70	3034
969960	N/A	N/A	6423	6438	AAAGAATGGCGCATAG	90	3035
969970	471	486	6950	6965	GTCTGAGATGTCCAGC	93	3036
969980	N/A	N/A	7156	7171	CCCACATAACTCAGGC	116	3037
969990	N/A	N/A	7201	7216	GATTAATTCTCCTATG	119	3038
970000	N/A	N/A	7375	7390	TGAGATATTCCTCTCA	82	3039
970010	N/A	N/A	7628	7643	TACAGGACAGGTAAAG	129	3040
970020	N/A	N/A	7735	7750	TAGAATGCATAACACG	92	3041
970030	N/A	N/A	8142	8157	CAGGCGGACACGCCCG	105	3042
970040	N/A	N/A	8346	8361	ATGGCTAAACCTGGCA	78	3043
970050	N/A	N/A	8453	8468	TCCGAAAAGACTGGAG	107	3044
970060	N/A	N/A	9095	9110	TGCTAAAGGAGTGCAG	117	3045
970070	688	703	9178	9193	GGTACGGGATTTCCGG	88	3046
970080	N/A	N/A	9390	9405	AGTGAGAAAACCCCCC	92	3047
970090	N/A	N/A	9459	9474	CCACGAAGGGCAGTGC	100	3048

[0590]

970100	N/A	N/A	9649	9664	TTTAGTATCACCTCTA	70	3049
970110	N/A	N/A	9795	9810	AGGGAGCTCATTTTGA	108	3050
970120	N/A	N/A	9857	9872	GAAGGCCTGAGTTACC	71	3051
970130	N/A	N/A	10022	10037	AAAGAGTGGTACACCT	90	3052
970140	N/A	N/A	10154	10169	GGAGCTAGTTTTATGT	128	3053
970150	N/A	N/A	10201	10216	TTACTAATTCCATAGA	97	3054
970160	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	57	3055
970170	N/A	N/A	10561	10576	CTCTGTAACTGACTAA	84	3056
970180	N/A	N/A	10827	10842	TGTCACCTGGCAACCT	104	3057
970190	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	97	3058
970199	N/A	N/A	11144	11159	GGCTGAAACGGTCAGC	127	3059
970209	N/A	N/A	11404	11419	ACTCTTAGGCACATCA	73	3060
970219	N/A	N/A	11529	11544	AGGTAAGATCTCCATG	68	3061
970229	N/A	N/A	11654	11669	CCTTAAGCTATTTGGT	886	3062
970239	N/A	N/A	11848	11863	GTTACTCACGAGCACC	117	3063
970249	N/A	N/A	11998	12013	ACGAGGTTGCCGAGAT	38	3064
970259	N/A	N/A	12098	12113	CTGAAAGCGAGTCAGA	94	3065
970269	N/A	N/A	12279	12294	ACTGTATGGAACCCCA	70	3066
970279	N/A	N/A	12513	12528	TCATGTAAAGTCTGCT	79	3067
970289	N/A	N/A	12876	12891	AAAGAAGCAAGTCGGT	102	3068
970299	N/A	N/A	13062	13077	ATTATAGAGCATCACT	106	3069
970309	N/A	N/A	13308	13323	CCACATGTCCCGTGGG	128	3070
970319	N/A	N/A	13788	13803	TCTAACAGATAACGAG	103	3071
970329	N/A	N/A	14089	14104	CCTGAAAAGAGCCGCC	103	3072
970339	N/A	N/A	14227	14242	TAACTTCTCCTGTGCA	85	3073
970349	N/A	N/A	14644	14659	GTACGAGCACATGTCA	100	3074
970359	N/A	N/A	14741	14756	CTGGCCTGAAGCTTAG	75	3075
970369	N/A	N/A	15587	15602	AAGTCTACAGCCCCAG	105	3076
970379	N/A	N/A	15668	15683	GCACAGCCCTTGGTTA	97	3077
970389	N/A	N/A	15890	15905	CACTGCCGTGATCTGA	91	3078
970399	N/A	N/A	16153	16168	GAAACGAGTTGACACA	100	3079
970409	N/A	N/A	16333	16348	CGCTTGTGGATATACA	100	3080
970419	N/A	N/A	16650	16665	AGACCAATTTATGCCA	93	3081
970429	N/A	N/A	16739	16754	CAGCATTGGACCCACG	96	3082
970439	N/A	N/A	16901	16916	AGAGGAATGAGCACTC	95	3083
970449	N/A	N/A	17002	17017	TGTAGAAGCCCACAAG	107	3084
970609	1443	1458	19560	19575	GATAGATCTGTGGTAA	78	3085

[0591]

표 50

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	21	195
969851	N/A	N/A	4214	4229	GGAACGAAGAGCAGGG	88	3086
969861	N/A	N/A	4344	4359	GCAGGGACCGCGCCAG	90	3087
969871	N/A	N/A	4493	4508	GCAAACGACAAGTGGC	115	3088
969881	N/A	N/A	4823	4838	CCGCAGCCCAAAGGCT	96	3089
969891	N/A	N/A	5046	5061	CGCACTCCGGGCACCC	89	3090
969901	N/A	N/A	5658	5673	ACGGACGAACGCGCAA	107	3091
969911	N/A	N/A	5751	5766	GGACGCACGGAGAGGG	85	3092
969921	N/A	N/A	5799	5814	AGAAACAGAGACGCGG	89	3093
969931	N/A	N/A	6213	6228	TAGGACTAAGGACAGC	105	3094
969941	N/A	N/A	6288	6303	ATTTATAACCGGTAGA	72	3095
969951	N/A	N/A	6401	6416	CAGATTTACACCGTTG	85	3096
969961	N/A	N/A	6540	6555	GCATAGGCATCCTTCC	92	3097
969971	474	489	6953	6968	CGGGTCTGAGATGTCC	102	3098
969981	N/A	N/A	7160	7175	GTGACCCACATAACTC	93	3099
969991	N/A	N/A	7205	7220	GTGTGATTAATTCTCC	36	3100
970001	N/A	N/A	7377	7392	GATGAGATATTCCTCT	124	3101
970011	N/A	N/A	7630	7645	TGTACAGGACAGGTAA	92	3102
970021	N/A	N/A	7783	7798	ACCTAACTAAATGTCA	124	3103
970031	N/A	N/A	8149	8164	ATTCCAACAGGCGGAC	98	3104
970041	N/A	N/A	8348	8363	ATATGGCTAAACCTGG	82	3105
970051	N/A	N/A	8454	8469	ATCCGAAAAGACTGGA	120	3106
970061	N/A	N/A	9103	9118	TGTGAACCTGCTAAAG	110	3107
970071	690	705	9180	9195	TTGGTACGGGATTTCC	66	3108
970081	N/A	N/A	9412	9427	TGGGATGCCACCATCC	102	3109
970091	N/A	N/A	9466	9481	TAAGATCCCACGAAGG	91	3110
970101	N/A	N/A	9659	9674	CCGTTCCTTTTTTAGT	103	3111
970111	N/A	N/A	9834	9849	TAGATTCTCCCTGCAC	82	3112
970121	N/A	N/A	9914	9929	GTTCAGTGTGTTGACC	70	3113
970131	N/A	N/A	10100	10115	TGCTGCAAATCCCTCT	79	3114
970141	N/A	N/A	10159	10174	TTTCAGGAGCTAGTTT	92	3115
970151	N/A	N/A	10206	10221	CATGGTTACTAATTCC	75	3116
970161	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	63	3117
970171	N/A	N/A	10568	10583	GCGCTCTCTCTGTAAC	107	3118

[0592]

970181	763	778	10828	10843	CTGTCACCTGGCAACC	89	3119
970191	N/A	N/A	11085	11100	AATCACCCTGGTCACC	99	3120
970200	N/A	N/A	11334	11349	ACTTATTTGTGGCTCA	64	3121
970210	N/A	N/A	11407	11422	ATTACTCTTAGGCACA	70	3122
970220	N/A	N/A	11531	11546	GTAGGTAAGATCTCCA	78	3123
970230	N/A	N/A	11656	11671	AACCTTAAGCTATTTG	49	3124
970240	N/A	N/A	11851	11866	TCAGTTACTCACGAGC	103	3125
970250	N/A	N/A	12002	12017	AATCACGAGGTTGCCG	106	3126
970260	N/A	N/A	12149	12164	TTTGAGACTTAACCCA	69	3127
970270	N/A	N/A	12281	12296	TAACTGTATGGAACCC	72	3128
970280	N/A	N/A	12590	12605	CTGGATATGTGGTGTT	70	3129
970290	N/A	N/A	12892	12907	TATAACGGTGTTTCAG	64	3130
970300	N/A	N/A	13066	13081	TCCTATTATAGAGCAT	97	3131
970310	N/A	N/A	13352	13367	AACGACTCCACAGAGC	96	3132
970320	N/A	N/A	13880	13895	GCCGAAGTCAACAGGA	117	3133
970330	N/A	N/A	14115	14130	TCCAACCTTTATGATT	103	3134
970340	N/A	N/A	14229	14244	TATAACTTCTCCTGTG	93	3135
970350	N/A	N/A	14647	14662	GAAGTACGAGCACATG	82	3136
970360	N/A	N/A	14988	15003	CAGCACCGTGGTGCGA	127	3137
970370	N/A	N/A	15589	15604	GCAAGTCTACAGCCCC	51	3138
970380	N/A	N/A	15801	15816	ATAACATGAGAGTGTT	117	3139
970390	N/A	N/A	15892	15907	CACACTGCCGTGATCT	80	3140
970400	N/A	N/A	16156	16171	AAAGAAACGAGTTGAC	86	3141
970410	N/A	N/A	16379	16394	AGTAACTTGACTTGAG	103	3142
970420	N/A	N/A	16658	16673	ATGGCAAAAGACCAAT	105	3143
970430	N/A	N/A	16746	16761	TGCTTTGCAGCATTGG	70	3144
970440	N/A	N/A	16927	16942	AGCTTACTGTGATTCT	87	3145
970450	1250	1265	17043	17058	CTTGGCAGGGAGCGGC	75	3146
970610	1445	1460	19562	19577	CGGATAGATCTGTGGT	54	3147

표 51

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	28	195
969852	N/A	N/A	4219	4234	CCTTAGGAACGAAGAG	106	3148
969862	N/A	N/A	4346	4361	AGGCAGGGACCGCGCC	111	3149
969872	N/A	N/A	4495	4510	CTGCAAACGACAAGTG	118	3150

[0593]

969882	N/A	N/A	4829	4844	ACGCACCCGCAGCCCA	110	3151
969892	N/A	N/A	5052	5067	AGGCACCGCACTCCGG	113	3152
969902	N/A	N/A	5661	5676	CGCACGGACGAACGCG	117	3153
969912	N/A	N/A	5753	5768	GCGGACGCACGGAGAG	109	3154
969922	N/A	N/A	5878	5893	GCTAGCAGGAGCGAGA	105	3155
969932	N/A	N/A	6215	6230	CCTAGGACTAAGGACA	103	3156
969942	N/A	N/A	6291	6306	GGTATTTATAACCGGT	90	3157
969952	N/A	N/A	6402	6417	TCAGATTTACACCGTT	86	3158
969962	N/A	N/A	6543	6558	GTTGCATAGGCATCCT	73	3159
969972	483	498	6962	6977	CACTTTGTACGGGTCT	89	3160
969982	N/A	N/A	7164	7179	ACTTGTGACCCACATA	104	3161
969992	N/A	N/A	7207	7222	CAGTGTGATTAATTCT	83	3162
970002	N/A	N/A	7563	7578	CGCCAGCCAGATGTTT	115	3163
970012	N/A	N/A	7632	7647	GTTGTACAGGACAGGT	67	3164
970022	N/A	N/A	7792	7807	CAGGAACTGACCTAAC	107	3165
970032	N/A	N/A	8152	8167	CATATTCCAACAGGCG	101	3166
970042	N/A	N/A	8351	8366	GTCATATGGCTAAACC	77	3167
970052	N/A	N/A	8478	8493	GACTGACAGCCGAAGC	73	3168
970062	626	641	9116	9131	GGCATCATGTAGTTGT	101	3169
970072	693	708	9183	9198	ACATTGGTACGGGATT	98	3170
970082	N/A	N/A	9420	9435	CTTGGCTGTGGGATGC	79	3171
970092	N/A	N/A	9469	9484	AAATAAGATCCCACGA	107	3172
970102	N/A	N/A	9668	9683	GGTATTTTTCCGTTCC	70	3173
970112	N/A	N/A	9836	9851	GCTAGATTCTCCCTGC	113	3174
970122	N/A	N/A	9922	9937	TCCAAAGGGTTCAGTG	93	3175
970132	N/A	N/A	10104	10119	CCCTTGCTGCAAATCC	104	3176
970142	N/A	N/A	10173	10188	AACGCAAGTCTGAATT	97	3177
970152	N/A	N/A	10209	10224	TCCCATGGTTACTAAT	110	3178
970162	N/A	N/A	10286	10301	TCATTTACTGTTACCG	44	3179
970172	769	784	10604	10619	AACGAGCCAGTGCACA	101	3180
970182	N/A	N/A	10834	10849	AGGTTCCTGTCACCTG	107	3181
970192	N/A	N/A	11095	11110	GGTGCTCCTAAATCAC	101	3182
970201	N/A	N/A	11335	11350	GACTTATTTGTGGCTC	80	3183
970211	N/A	N/A	11410	11425	TGTATTACTCTTAGGC	35	3184
970221	N/A	N/A	11538	11553	CTTTATAGTAGGTAAG	101	3185
970231	N/A	N/A	11658	11673	CAAACCTTAAGCTATT	66	3186
970241	N/A	N/A	11928	11943	CAAGACAAGGGTTTGA	103	3187
970251	N/A	N/A	12003	12018	AAATCACGAGGTTGCC	79	3188
970261	N/A	N/A	12208	12223	TGTATCATGCATACCA	97	3189
970271	N/A	N/A	12285	12300	CTGGTAACTGTATGGA	83	3190
970281	N/A	N/A	12591	12606	ACTGGATATGTGGTGT	90	3191
970291	N/A	N/A	12894	12909	AATATAACGGTGTTTC	92	3192

[0594]

970301	N/A	N/A	13111	13126	GAACAAGTGTATCTTT	95	3193
970311	N/A	N/A	13370	13385	GGACACCACCTCGAGG	99	3194
970321	N/A	N/A	13912	13927	TCTACTGGAGTCAAGC	70	3195
970331	N/A	N/A	14194	14209	TCCACCCTCCGTCTCA	109	3196
970341	N/A	N/A	14231	14246	CCTATAACTTCTCCTG	107	3197
970351	N/A	N/A	14650	14665	CCAGAAGTACGAGCAC	103	3198
970361	N/A	N/A	14990	15005	TGCAGCACCGTGGTGC	101	3199
970371	N/A	N/A	15592	15607	CGCGCAAGTCTACAGC	87	3200
970381	N/A	N/A	15812	15827	TCCAACCCTAGATAAC	105	3201
970391	N/A	N/A	15894	15909	TTCACACTGCCGTGAT	112	3202
970401	N/A	N/A	16161	16176	CCGCAAAAGAAACGAG	107	3203
970411	N/A	N/A	16386	16401	ATGGAACAGTAACTTG	97	3204
970421	N/A	N/A	16666	16681	GTCACGCAATGGCAAA	102	3205
970431	N/A	N/A	16770	16785	AACTAGTCGACAGCTA	107	3206
970441	N/A	N/A	16933	16948	AGCAAGAGCTTACTGT	106	3207
970451	1254	1269	17047	17062	GAATCTTGGCAGGGAG	100	3208
970611	1451	1466	19568	19583	GAATGGCGGATAGATC	103	3209

표 52

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	27	195
969853	N/A	N/A	4221	4236	CCCCTTAGGAACGAAG	106	3210
969863	N/A	N/A	4362	4377	AGCTGCGGAGCCTGGG	69	3211
969873	N/A	N/A	4499	4514	GGCTCTGCAAACGACA	100	3212
969883	N/A	N/A	4833	4848	TGTAACGCACCCGCAG	104	3213
969893	N/A	N/A	5464	5479	GTCCGCCCCGCGCGGT	97	3214
969903	N/A	N/A	5665	5680	AGAACGCACGGACGAA	99	3215
969913	N/A	N/A	5756	5771	GGCGCGGACGCACGGA	90	3216
969923	N/A	N/A	5996	6011	TCGCGCAAAGGGCAAG	104	3217
969933	N/A	N/A	6264	6279	CGGAGGTTCCTTGAGG	58	3218
969943	N/A	N/A	6293	6308	TGGGTATTTATAACCG	96	3219
969953	N/A	N/A	6405	6420	CCTTCAGATTTACACC	109	3220
969963	N/A	N/A	6545	6560	ATGTTGCATAGGCATC	90	3221
969973	489	504	6968	6983	CCTGTACACTTTGTAC	102	3222
969983	N/A	N/A	7167	7182	TCAACTTGTGACCCAC	86	3223
969993	N/A	N/A	7216	7231	TGAGGCATACAGTGTG	82	3224

[0595]

970003	N/A	N/A	7575	7590	CATAAAGGACCCCGCC	105	3225
970013	N/A	N/A	7636	7651	CTGAGTTGTACAGGAC	45	3226
970023	N/A	N/A	8100	8115	AATGGCAGCACCGTGT	100	3227
970033	N/A	N/A	8216	8231	TAAGGCACTACTTCCA	90	3228
970043	N/A	N/A	8382	8397	GAGATACTTGTACTGT	51	3229
970053	N/A	N/A	8480	8495	TAGACTGACAGCCGAA	97	3230
970063	630	645	9120	9135	GGGTGGCATCATGTAG	73	3231
970073	699	714	9189	9204	CATGGGACATTGGTAC	82	3232
970083	N/A	N/A	9429	9444	GAGAGTAAACTTGGCT	88	3233
970093	N/A	N/A	9552	9567	TATTTATGAGCTTCCA	79	3234
970103	N/A	N/A	9671	9686	CATGGTATTTTTCCGT	62	3235
970113	N/A	N/A	9838	9853	TTGCTAGATTCTCCCT	84	3236
970123	N/A	N/A	9927	9942	AAACATCCAAAGGGTT	101	3237
970133	N/A	N/A	10106	10121	AGCCCTTGCTGCAAAT	111	3238
970143	N/A	N/A	10176	10191	GTAAACGCAAGTCTGA	86	3239
970153	N/A	N/A	10212	10227	CTTTCCCATGGTTACT	92	3240
970163	N/A	N/A	10306	10321	CACCTGATCTTGCTGC	88	3241
970173	N/A	N/A	10613	10628	TGATGGAGAAACGAGC	102	3242
970183	772	787	10837	10852	AAAAGGTTCCTGTCAC	105	3243
970193	N/A	N/A	11100	11115	CTAATGGTGCTCCTAA	96	3244
970202	N/A	N/A	11338	11353	GAGGACTTATTTGTGG	78	3245
970212	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	25	3246
970222	N/A	N/A	11539	11554	TCTTTATAGTAGGTAA	86	3247
970232	N/A	N/A	11662	11677	ATTCCAAACCTTAAGC	101	3248
970242	N/A	N/A	11931	11946	GTTCAAGACAAGGGTT	85	3249
970252	N/A	N/A	12006	12021	CAGAAATCACGAGGTT	75	3250
970262	N/A	N/A	12211	12226	ATCTGTATCATGCATA	76	3251
970272	N/A	N/A	12291	12306	CTGCCACTGGTAACTG	79	3252
970282	N/A	N/A	12657	12672	GGGTGGTAGAATGTGA	67	3253
970292	N/A	N/A	12926	12941	ATGAACCCTAAGTTTA	104	3254
970302	N/A	N/A	13114	13129	AAGGAACAAGTGTATC	87	3255
970312	N/A	N/A	13395	13410	CTCCGGAGTCAGTGCT	99	3256
970322	N/A	N/A	13961	13976	GACCATCTGATCCGGA	98	3257
970332	N/A	N/A	14203	14218	ACAGTCCACTCCACCC	86	3258
970342	N/A	N/A	14245	14260	ACTTATAGCACTCTCC	99	3259
970352	N/A	N/A	14669	14684	AAACTTGGGTCACTTA	95	3260
970362	N/A	N/A	15148	15163	CTTAGAATGAGAGGTG	99	3261
970372	N/A	N/A	15595	15610	AGTCGCGCAAGTCTAC	100	3262
970382	N/A	N/A	15846	15861	GGCGAGTTGGCACAAT	51	3263
970392	N/A	N/A	15896	15911	CATTCACACTGCCGTG	94	3264
970402	N/A	N/A	16163	16178	GCCCGCAAAAGAAACG	98	3265
970412	N/A	N/A	16416	16431	TCTGAGTAGACTTCTT	86	3266

[0596]

970422	N/A	N/A	16670	16685	CGTAGTCACGCAATGG	85	3267
970432	N/A	N/A	16772	16787	GGAACTAGTCGACAGC	82	3268
970442	N/A	N/A	16958	16973	ACCGAACACACCAGGT	114	3269
970452	1277	1292	17070	17085	TCTCCAAAGCATAGAG	108	3270
970612	1465	1480	19582	19597	ATTCTTGAATAGAGGA	84	3271

[0597]

[0598] **실시예 10: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 혼합된 MOE 및 cEt 갭머의 효과**

[0599] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0600] 5,000 세포/웰의 밀도로 배양된 MM.1R 세포는 미처리된 대조군에 대하여 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. (실시예 7에서 상기 기재된)

인간 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0601] 표 53 내지 58에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 cEt 및/또는 MOE 함유 갭머이다. 변형된 올리고뉴클레오타이드는 5' 방향 및 3' 방향에서 윙 단편에 의해 측접되는 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하는 중심 갭 단편을 갖는다. 5' 윙 단편에서 적어도 하나의 뉴클레오사이드 및/또는 3' 윙 단편에서 하나의 뉴클레오사이드는 MOE 및/또는 cEt 당 변형을 갖는다. "모티프' 칼럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 당 변형을 설명한다. "k"는 cEt 당 변형을 나타내고; "d"는 데옥시리보오스를 나타내고; "e"는 MOE 변형을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0602] 아래 표 53 내지 58에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 53

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	13	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	27	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	4	2044
1013023	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	k-d10-kekek	100	3272
1013024	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	k-d10-kekek	99	2991
1013025	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	k-d10-kekek	98	3273
1013026	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	k-d10-kekek	100	3274
1013032	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	k-d10-kekek	74	2294
1013033	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	k-d10-kekek	64	2993
1013034	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	k-d10-kekek	80	3055
1013035	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	k-d10-kekek	90	3117
1013046	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	k-d10-kekek	66	3275
1013047	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	k-d10-kekek	101	2996
1013048	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	k-d10-kekek	101	3276
1013049	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	k-d10-kekek	93	3058
1013053	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	k-d10-kekek	23	2718
1013054	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	k-d10-kekek	72	3277
1013055	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	k-d10-kekek	65	3278
1013060	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	k-d10-kekek	55	3279
1013061	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	k-d10-kekek	87	1159
1013062	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	k-d10-kekek	72	3280
1013063	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	k-d10-kekek	95	1233
1013074	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	k-d10-kekek	16	1540
1013075	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	k-d10-kekek	42	3246
1013076	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	k-d10-kekek	83	3281
1013077	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	k-d10-kekek	76	3282
1013090	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	k-d10-kekek	101	3283
1013091	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	k-d10-kekek	60	3000
1013092	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	k-d10-kekek	70	3284
1013093	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	k-d10-kekek	53	3285
1013125	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	k-d10-kekek	98	3286
1013126	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	k-d10-kekek	55	934
1013127	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	k-d10-kekek	75	755
1013128	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	k-d10-kekek	86	3287

[0603]

1013462	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-kekek	72	3272
1013463	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-kekek	92	2991
1013464	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-kekek	89	3273
1013465	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-kekek	91	3274
1013471	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-kekek	72	2294
1013472	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-kekek	48	2993
1013473	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-kekek	70	3055
1013474	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-kekek	91	3117
1013485	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-kekek	87	3275
1013486	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-kekek	74	2996
1013487	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-kekek	88	3276
1013488	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-kekek	85	3058
1013492	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-kekek	34	2718
1013493	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-kekek	57	3277
1013494	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-kekek	49	3278
1013499	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-kekek	81	3279
1013500	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-kekek	82	1159
1013501	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-kekek	77	3280
1013502	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-kekek	84	1233
1013513	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-kekek	14	1540
1013514	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-kekek	13	3246
1013515	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-kekek	46	3281
1013516	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-kekek	48	3282
1013529	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-kekek	98	3283

표 54

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	11	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	27	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	3	2044
1013530	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-kekek	59	3000
1013531	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-kekek	51	3284
1013532	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-kekek	51	3285
1013564	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-kekek	90	3286
1013565	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-kekek	58	934

[0604]

1013566	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-kekek	58	755
1013567	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-kekek	66	3287
1013902	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d10-keke	80	3272
1013903	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d10-keke	92	2991
1013904	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d10-keke	89	3273
1013905	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d10-keke	89	3274
1013911	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d10-keke	75	2294
1013912	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d10-keke	57	2993
1013913	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d10-keke	70	3055
1013914	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d10-keke	76	3117
1013925	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d10-keke	91	3275
1013926	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d10-keke	68	2996
1013927	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d10-keke	90	3276
1013928	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d10-keke	84	3058
1013932	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d10-keke	33	2718
1013933	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d10-keke	26	3277
1013934	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d10-keke	80	3278
1013939	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d10-keke	75	3279
1013940	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d10-keke	51	1159
1013941	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d10-keke	91	3280
1013942	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d10-keke	84	1233
1013953	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d10-keke	22	1540
1013954	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d10-keke	49	3246
1013955	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d10-keke	53	3281
1013956	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d10-keke	92	3282
1013969	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d10-keke	74	3283
1013970	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d10-keke	63	3000
1013971	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d10-keke	45	3284
1013972	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d10-keke	94	3285
1014004	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d10-keke	51	3286
1014005	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d10-keke	69	934
1014006	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d10-keke	55	755
1014007	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d10-keke	72	3287

표 55

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호

[0605]

609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	9	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	17	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	2	2044
1014342	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-kdkdk	70	3272
1014343	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-kdkdk	98	2991
1014344	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-kdkdk	83	3273
1014345	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-kdkdk	89	3274
1014351	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-kdkdk	65	2294
1014352	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-kdkdk	42	2993
1014353	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-kdkdk	78	3055
1014354	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-kdkdk	93	3117
1014365	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-kdkdk	80	3275
1014366	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-kdkdk	86	2996
1014367	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-kdkdk	87	3276
1014368	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-kdkdk	97	3058
1014372	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-kdkdk	45	2718
1014373	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-kdkdk	40	3277
1014374	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-kdkdk	54	3278
1014379	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-kdkdk	72	3279
1014380	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-kdkdk	89	1159
1014381	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-kdkdk	74	3280
1014382	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-kdkdk	96	1233
1014393	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-kdkdk	11	1540
1014394	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-kdkdk	19	3246
1014395	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-kdkdk	56	3281
1014396	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-kdkdk	90	3282
1014409	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-kdkdk	77	3283
1014410	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-kdkdk	41	3000
1014411	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-kdkdk	33	3284
1014412	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-kdkdk	25	3285
1014444	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-kdkdk	86	3286
1014445	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-kdkdk	66	934
1014446	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-kdkdk	68	755
1014447	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-kdkdk	68	3287
1014783	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-eeekk	83	3272
1014784	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-eeekk	92	2991
1014785	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-eeekk	86	3273
1014786	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-eeekk	97	3274
1014792	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-eeekk	69	2294
1014793	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-eeekk	36	2993
1014794	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-eeekk	73	3055
1014795	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-eeekk	71	3117

[0606]

1014806	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-eeekk	77	3275
1014807	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-eeekk	74	2996
1014808	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-eeekk	79	3276
1014809	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-eeekk	78	3058
1014813	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-eeekk	31	2718
1014814	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-eeekk	38	3277
1014815	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-eeekk	85	3278
1014820	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-eeekk	88	3279
1014821	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-eeekk	80	1159
1014822	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-eeekk	78	3280
1014823	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-eeekk	64	1233
1014834	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-eeekk	12	1540

표 56

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	14	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	24	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	2	2044
1014835	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-eeekk	59	3246
1014836	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-eeekk	60	3281
1014837	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-eeekk	85	3282
1014850	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-eeekk	55	3283
1014851	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-eeekk	25	3000
1014852	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-eeekk	40	3284
1014853	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-eeekk	56	3285
1014885	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-eeekk	73	3286
1014886	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-eeekk	71	934
1014887	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-eeekk	59	755
1014888	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-eeekk	79	3287
1015224	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-ekeke	73	3272
1015225	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-ekeke	98	2991
1015226	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-ekeke	91	3273
1015227	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-ekeke	88	3274
1015233	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-ekeke	65	2294
1015234	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-ekeke	50	2993

[0607]

1015235	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-ekeke	77	3055
1015236	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-ekeke	78	3117
1015247	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-ekeke	68	3275
1015248	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-ekeke	82	2996
1015249	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-ekeke	87	3276
1015250	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-ekeke	77	3058
1015254	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-ekeke	28	2718
1015255	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-ekeke	35	3277
1015256	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-ekeke	74	3278
1015261	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-ekeke	72	3279
1015262	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-ekeke	90	1159
1015263	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-ekeke	78	3280
1015264	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-ekeke	58	1233
1015275	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-ekeke	11	1540
1015276	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-ekeke	46	3246
1015277	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-ekeke	40	3281
1015278	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-ekeke	76	3282
1015291	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-ekeke	79	3283
1015292	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-ekeke	83	3000
1015293	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-ekeke	53	3284
1015294	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-ekeke	41	3285
1015326	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-ekeke	68	3286
1015327	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-ekeke	64	934
1015328	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-ekeke	49	755
1015329	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-ekeke	66	3287

표 57

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	18	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	28	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	4	2044
1012810	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kkk-d10-kkk	70	3272
1012811	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kkk-d10-kkk	91	3273
1012812	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kkk-d10-kkk	75	3274
1012816	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kkk-d10-kkk	82	3275
1012817	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kkk-d10-kkk	50	3276

[0608]

1012819	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kkk-d10-kkk	34	3277
1012820	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kkk-d10-kkk	40	3278
1012821	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kkk-d10-kkk	34	3279
1012822	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kkk-d10-kkk	82	3280
1012826	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kkk-d10-kkk	48	3281
1012827	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kkk-d10-kkk	47	3282
1012835	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kkk-d10-kkk	62	3283
1012836	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kkk-d10-kkk	33	3284
1012837	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kkk-d10-kkk	46	3285
1012845	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kkk-d10-kkk	43	3286
1012846	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kkk-d10-kkk	57	3287
1015665	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	k-d9-kekeke	100	3272
1015666	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	k-d9-kekeke	90	2991
1015667	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	k-d9-kekeke	91	3273
1015668	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	k-d9-kekeke	95	3274
1015674	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	k-d9-kekeke	90	2294
1015675	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	k-d9-kekeke	98	2993
1015676	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	k-d9-kekeke	102	3055
1015677	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	k-d9-kekeke	82	3117
1015688	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	k-d9-kekeke	95	3275
1015689	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	k-d9-kekeke	112	2996
1015690	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	k-d9-kekeke	96	3276
1015691	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	k-d9-kekeke	89	3058
1015695	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	k-d9-kekeke	74	2718
1015696	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	k-d9-kekeke	66	3277
1015697	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	k-d9-kekeke	90	3278
1015702	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	k-d9-kekeke	102	3279
1015703	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	k-d9-kekeke	83	1159
1015704	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	k-d9-kekeke	91	3280
1015705	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	k-d9-kekeke	109	1233
1015716	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	k-d9-kekeke	16	1540
1015717	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	k-d9-kekeke	68	3246
1015718	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	k-d9-kekeke	64	3281
1015719	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	k-d9-kekeke	88	3282
1015732	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	k-d9-kekeke	103	3283
1015733	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	k-d9-kekeke	94	3000
1015734	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	k-d9-kekeke	76	3284
1015735	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	k-d9-kekeke	60	3285
1015767	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	k-d9-kekeke	91	3286
1015768	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	k-d9-kekeke	76	934
1015769	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	k-d9-kekeke	71	755
1015770	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	k-d9-kekeke	86	3287

[0609]

표 58

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	11	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	29	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	4	2044
935595	3075	3090	21192	21207	ACTAAGCTTGATAAAG	kkk-d10-kkk	86	3288
935607	4195	4210	22312	22327	AGTGTTCCAGGAGATA	kkk-d10-kkk	20	3289
1012769	N/A	N/A	4810	4825	GCTCCCGACACGCGCC	kkk-d10-kkk	97	3290
1012772	N/A	N/A	6267	6282	ATGCGGAGGTTCCTTG	kkk-d10-kkk	53	3291
1012774	N/A	N/A	6271	6286	TGAGATGCGGAGGTTC	kkk-d10-kkk	67	3292
1012775	N/A	N/A	6273	6288	AGTGAGATGCGGAGGT	kkk-d10-kkk	35	3293
1012776	N/A	N/A	6275	6290	AGAGTGAGATGCGGAG	kkk-d10-kkk	35	3294
1012778	N/A	N/A	6281	6296	ACCGGTAGAGTGAGAT	kkk-d10-kkk	84	3295
1012782	N/A	N/A	7634	7649	GAGTTGTACAGGACAG	kkk-d10-kkk	49	3296
1012785	N/A	N/A	7638	7653	GTCTGAGTTGTACAGG	kkk-d10-kkk	48	3297
1012786	N/A	N/A	7640	7655	AGGTCTGAGTTGTACA	kkk-d10-kkk	45	3298
1012788	N/A	N/A	8386	8401	AATGGAGATACTTGTA	kkk-d10-kkk	74	3299
1012790	N/A	N/A	8389	8404	GACAATGGAGATACTT	kkk-d10-kkk	67	3300
1012791	678	693	9168	9183	TTCCGGGTGTGGCTGA	kkk-d10-kkk	75	3301
1012793	680	695	9170	9185	ATTTCCGGGTGTGGCT	kkk-d10-kkk	93	3302
1012795	N/A	N/A	9667	9682	GTATTTTTCCGTTCCT	kkk-d10-kkk	16	3303
1012796	N/A	N/A	9670	9685	ATGGTATTTTTCCGTT	kkk-d10-kkk	68	3304
1012799	N/A	N/A	9677	9692	GTTTGCCATGGTATTT	kkk-d10-kkk	59	3305
1012804	N/A	N/A	9840	9855	CATTGCTAGATTCTCC	kkk-d10-kkk	82	3306
1012806	N/A	N/A	9846	9861	TTACCGCATTGCTAGA	kkk-d10-kkk	87	3307
1012808	N/A	N/A	9851	9866	CTGAGTTACCGCATTG	kkk-d10-kkk	51	3308
1012809	N/A	N/A	10139	10154	TTAGCCAATTCCTCCA	kkk-d10-kkk	64	3309
1012813	N/A	N/A	10274	10289	ACCGATGCTTCAAGAC	kkk-d10-kkk	69	3310
1012814	N/A	N/A	10276	10291	TTACCGATGCTTCAAG	kkk-d10-kkk	84	3311
1012815	N/A	N/A	10282	10297	TTACTGTTACCGATGC	kkk-d10-kkk	74	3312
1012818	N/A	N/A	11020	11035	GCAAGTGTCTAAAGTC	kkk-d10-kkk	51	3313
1012823	N/A	N/A	11400	11415	TTAGGCACATCAATGT	kkk-d10-kkk	88	3314
1012825	N/A	N/A	11406	11421	TTACTCTTAGGCACAT	kkk-d10-kkk	56	3315
1012828	N/A	N/A	11523	11538	GATCTCCATGGTGCAG	kkk-d10-kkk	78	3316
1012831	N/A	N/A	11530	11545	TAGGTAAGATCTCCAT	kkk-d10-kkk	65	3317

[0610]

1012834	N/A	N/A	11564	11579	GTGCTTGCCAAGCCTA	kkk-d10-kkk	73	3318
1012840	N/A	N/A	11659	11674	CCAAACCTTAAGCTAT	kkk-d10-kkk	82	3319
1012841	N/A	N/A	11663	11678	AATTCCAAACCTTAAG	kkk-d10-kkk	102	3320
1012843	N/A	N/A	11995	12010	AGGTTGCCGAGATATA	kkk-d10-kkk	46	3321
1012844	N/A	N/A	11997	12012	CGAGGTTGCCGAGATA	kkk-d10-kkk	34	3322
1012848	N/A	N/A	14251	14266	GAGCCAACTTATAGCA	kkk-d10-kkk	89	3323
1012850	N/A	N/A	14253	14268	CAGAGCCAACTTATAG	kkk-d10-kkk	70	3324
1012852	N/A	N/A	14734	14749	GAAGCTTAGTTATCTG	kkk-d10-kkk	55	3325
1012855	N/A	N/A	14739	14754	GGCCTGAAGCTTAGTT	kkk-d10-kkk	105	3326
1012859	N/A	N/A	15594	15609	GTCGCGCAAGTCTACA	kkk-d10-kkk	96	3327
1012860	N/A	N/A	15841	15856	GTTGGCACAATTCTCT	kkk-d10-kkk	78	3328
1012864	N/A	N/A	15845	15860	GCGAGTTGGCACAATT	kkk-d10-kkk	73	3329
1012866	N/A	N/A	15848	15863	ATGGCGAGTTGGCACA	kkk-d10-kkk	51	3330
1012867	N/A	N/A	15850	15865	GAATGGCGAGTTGGCA	kkk-d10-kkk	61	3331
1012869	N/A	N/A	15884	15899	CGTGATCTGAGACTAC	kkk-d10-kkk	75	3332
1012872	N/A	N/A	15889	15904	ACTGCCGTGATCTGAG	kkk-d10-kkk	66	3333
1012920	1441	1456	19558	19573	TAGATCTGTGGTAATC	kkk-d10-kkk	80	3334
1012921	1450	1465	19567	19582	AATGGCGGATAGATCT	kkk-d10-kkk	90	3335

[0611]

[0612] **실시예 11: 인간 IRF4 *시험관내*, 단일 용량에서 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 혼합된 MOE 및 cEt 갭머의 효과**

[0613] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 *시험관내* IRF4 mRNA에서 그것의 효과에 대하여 설계 및 시험되었다.

[0614] 5,000 세포/웰의 밀도로 배양된 MM.1R 세포는 미처리된 대조군에 대하여 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 없이 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS4522 (정방향 서열 CGGAAATCCCGTACCAATGT, 본 명세서에 서열번호: 3392로서 지정됨; 역방향 서열 TGGCAACCATTTTCACAAGCT 본 명세서에 서열번호: 3393으로서 지정됨; 프로브 서열 TTTGGACCCCGCGGCCAC, 본 명세서에 서열번호: 3394로서 지정됨)은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA의 양의 퍼센트 대조군으로서 아래 표에서 제시된다.

[0615] 표 59 내지 64에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 cEt 및/또는 MOE 함유 갭머이다. 변형된 올리고뉴클레오타이드는 5' 방향 및 3' 방향에서 윙 단편에 의해 측접되는 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하는 중심 갭 단편을 갖는다. 5' 윙 단편에서 적어도 하나의 뉴클레오사이드 및/또는 3' 윙 단편에서 하나의 뉴클레오사이드는 MOE 및/또는 cEt 당 변형을 갖는다. "모티프' 칼럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 당 변형을 설명한다. "k"는 cEt 당 변형을 나타내고; "d"는 데옥시리보오스를 나타내고; "e"는 MOE 변형을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다.

[0616] 아래 표 59 내지 64에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다. 아래 나타난 바와 같이, 인간 IRF4에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 인간 IRF4 mRNA의 양을 감소시켰다.

표 59

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	24	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	29	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	14	2044
1013023	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	k-d10-kekek	93	3272
1013024	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	k-d10-kekek	99	2991
1013025	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	k-d10-kekek	94	3273
1013026	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	k-d10-kekek	112	3274
1013032	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	k-d10-kekek	82	2294
1013033	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	k-d10-kekek	74	2993
1013034	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	k-d10-kekek	80	3055
1013035	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	k-d10-kekek	98	3117
1013046	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	k-d10-kekek	77	3275
1013047	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	k-d10-kekek	97	2996
1013048	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	k-d10-kekek	101	3276
1013049	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	k-d10-kekek	88	3058
1013053	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	k-d10-kekek	33	2718
1013054	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	k-d10-kekek	61	3277
1013055	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	k-d10-kekek	57	3278
1013060	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	k-d10-kekek	81	3279
1013061	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	k-d10-kekek	100	1159
1013062	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	k-d10-kekek	75	3280
1013063	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	k-d10-kekek	95	1233
1013074	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	k-d10-kekek	20	1540
1013075	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	k-d10-kekek	44	3246
1013076	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	k-d10-kekek	96	3281
1013077	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	k-d10-kekek	71	3282
1013090	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	k-d10-kekek	97	3283
1013091	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	k-d10-kekek	77	3000
1013092	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	k-d10-kekek	68	3284
1013093	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	k-d10-kekek	63	3285
1013125	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	k-d10-kekek	118	3286
1013126	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	k-d10-kekek	78	934
1013127	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	k-d10-kekek	78	755
1013128	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	k-d10-kekek	94	3287

[0617]

1013207	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	k-d10-kekek	77	3336
1013208	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	k-d10-kekek	53	3337
1013209	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	k-d10-kekek	91	3338
1013210	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	k-d10-kekek	66	3339
1013213	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	k-d10-kekek	78	1179
1013214	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	k-d10-kekek	78	3340
1013215	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	k-d10-kekek	52	1254
1013216	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	k-d10-kekek	65	1330
1013217	N/A	N/A	18091	18106	GGGATTATATACTGGT	k-d10-kekek	66	3341
1013218	N/A	N/A	18092	18107	TGGGATTATATACTGG	k-d10-kekek	57	3342
1013232	N/A	N/A	18571	18586	TGATAGCTGAGCTGAT	k-d10-kekek	78	2546
1013233	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	k-d10-kekek	71	3343
1013234	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	k-d10-kekek	102	3344
1013235	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	k-d10-kekek	103	3345
1013236	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	k-d10-kekek	50	3346
1013237	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	k-d10-kekek	82	3347
1013238	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	k-d10-kekek	88	3348
1013252	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	k-d10-kekek	98	3349
1013253	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	k-d10-kekek	71	3350
1013254	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	k-d10-kekek	105	3351
1013255	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	k-d10-kekek	92	3352
1013462	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-kekek	56	3272
1013463	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-kekek	97	2991
1013464	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-kekek	81	3273
1013465	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-kekek	85	3274
1013471	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-kekek	79	2294
1013472	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-kekek	56	2993
1013473	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-kekek	82	3055
1013474	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-kekek	73	3117
1013485	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-kekek	61	3275
1013486	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-kekek	91	2996
1013487	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-kekek	78	3276
1013488	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-kekek	94	3058
1013492	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-kekek	33	2718
1013493	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-kekek	56	3277
1013494	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-kekek	48	3278
1013499	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-kekek	66	3279
1013500	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-kekek	85	1159
1013501	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-kekek	81	3280
1013502	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-kekek	81	1233
1013513	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-kekek	22	1540
1013514	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-kekek	21	3246

[0618]

1013515	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-kekek	51	3281
1013516	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-kekek	59	3282
1013529	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-kekek	82	3283

표 60

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	18	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	36	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	10	2044
1013530	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-kekek	61	3000
1013531	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-kekek	57	3284
1013532	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-kekek	56	3285
1013564	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-kekek	88	3286
1013565	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-kekek	66	934
1013566	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-kekek	69	755
1013567	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-kekek	73	3287
1013646	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	kk-d9-kekek	38	3336
1013647	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	kk-d9-kekek	33	3337
1013648	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	kk-d9-kekek	56	3338
1013649	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	kk-d9-kekek	35	3339
1013652	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	kk-d9-kekek	50	1179
1013653	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	kk-d9-kekek	48	3340
1013654	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	kk-d9-kekek	55	1254
1013655	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	kk-d9-kekek	35	1330
1013656	N/A	N/A	18091	18106	GGGATTATATACTGGT	kk-d9-kekek	60	3341
1013657	N/A	N/A	18092	18107	TGGGATTATATACTGG	kk-d9-kekek	58	3342
1013672	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	kk-d9-kekek	61	3343
1013673	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	kk-d9-kekek	83	3344
1013674	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	kk-d9-kekek	76	3345
1013675	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	kk-d9-kekek	69	3346
1013676	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	kk-d9-kekek	102	3347
1013677	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	kk-d9-kekek	76	3348
1013691	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	kk-d9-kekek	73	3349
1013692	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	kk-d9-kekek	74	3350
1013693	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	kk-d9-kekek	68	3351
1013694	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	kk-d9-kekek	95	3352

[0619]

1013902	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d10-keke	85	3272
1013903	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d10-keke	75	2991
1013904	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d10-keke	84	3273
1013905	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d10-keke	105	3274
1013911	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d10-keke	58	2294
1013912	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d10-keke	63	2993
1013913	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d10-keke	52	3055
1013914	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d10-keke	83	3117
1013925	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d10-keke	94	3275
1013926	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d10-keke	61	2996
1013927	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d10-keke	88	3276
1013928	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d10-keke	83	3058
1013932	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d10-keke	36	2718
1013933	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d10-keke	24	3277
1013934	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d10-keke	74	3278
1013939	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d10-keke	61	3279
1013940	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d10-keke	50	1159
1013941	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d10-keke	91	3280
1013942	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d10-keke	86	1233
1013953	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d10-keke	28	1540
1013954	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d10-keke	61	3246
1013955	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d10-keke	52	3281
1013956	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d10-keke	78	3282
1013969	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d10-keke	70	3283
1013970	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d10-keke	53	3000
1013971	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d10-keke	55	3284
1013972	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d10-keke	74	3285
1014004	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d10-keke	72	3286
1014005	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d10-keke	58	934
1014006	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d10-keke	51	755
1014007	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d10-keke	80	3287
1014086	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	kk-d10-keke	75	3336
1014087	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	kk-d10-keke	24	3337
1014088	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	kk-d10-keke	20	3338
1014089	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	kk-d10-keke	73	3339
1014092	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	kk-d10-keke	53	1179
1014093	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	kk-d10-keke	68	3340
1014094	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	kk-d10-keke	55	1254
1014095	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	kk-d10-keke	22	1330
1014096	N/A	N/A	18091	18106	GGGATTATATACTGGT	kk-d10-keke	54	3341
1014097	N/A	N/A	18092	18107	TGGGATTATATACTGG	kk-d10-keke	32	3342
1014111	N/A	N/A	18571	18586	TGATAGCTGAGCTGAT	kk-d10-keke	117	2546

[0620]

1014112	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	kk-d10-keke	65	3343
1014113	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	kk-d10-keke	84	3344
1014114	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	kk-d10-keke	96	3345
1014115	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	kk-d10-keke	36	3346
1014116	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	kk-d10-keke	46	3347
1014117	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	kk-d10-keke	89	3348

표 61

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	24	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	32	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	11	2044
1014131	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	kk-d10-keke	50	3349
1014132	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	kk-d10-keke	67	3350
1014133	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	kk-d10-keke	70	3351
1014134	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	kk-d10-keke	75	3352
1014342	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-kdkdk	97	3272
1014343	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-kdkdk	66	2991
1014344	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-kdkdk	74	3273
1014345	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-kdkdk	66	3274
1014351	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-kdkdk	74	2294
1014352	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-kdkdk	48	2993
1014353	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-kdkdk	69	3055
1014354	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-kdkdk	82	3117
1014365	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-kdkdk	95	3275
1014366	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-kdkdk	105	2996
1014367	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-kdkdk	79	3276
1014368	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-kdkdk	71	3058
1014372	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-kdkdk	52	2718
1014373	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-kdkdk	39	3277
1014374	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-kdkdk	51	3278
1014379	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-kdkdk	63	3279
1014380	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-kdkdk	93	1159
1014381	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-kdkdk	84	3280
1014382	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-kdkdk	81	1233
1014393	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-kdkdk	17	1540

[0621]

1014394	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-kdkdk	29	3246
1014395	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-kdkdk	68	3281
1014396	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-kdkdk	85	3282
1014409	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-kdkdk	79	3283
1014410	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-kdkdk	41	3000
1014411	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-kdkdk	47	3284
1014412	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-kdkdk	34	3285
1014444	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-kdkdk	65	3286
1014445	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-kdkdk	64	934
1014446	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-kdkdk	53	755
1014447	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-kdkdk	66	3287
1014526	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	kk-d9-kdkdk	44	3336
1014527	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	kk-d9-kdkdk	36	3337
1014528	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	kk-d9-kdkdk	49	3338
1014529	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	kk-d9-kdkdk	45	3339
1014532	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	kk-d9-kdkdk	82	1179
1014533	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	kk-d9-kdkdk	72	3340
1014534	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	kk-d9-kdkdk	65	1254
1014535	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	kk-d9-kdkdk	41	1330
1014536	N/A	N/A	18091	18106	GGGATTATATACTGGT	kk-d9-kdkdk	59	3341
1014537	N/A	N/A	18092	18107	TGGGATTATATACTGG	kk-d9-kdkdk	75	3342
1014551	N/A	N/A	18571	18586	TGATAGCTGAGCTGAT	kk-d9-kdkdk	122	2546
1014552	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	kk-d9-kdkdk	66	3343
1014553	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	kk-d9-kdkdk	53	3344
1014554	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	kk-d9-kdkdk	73	3345
1014555	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	kk-d9-kdkdk	66	3346
1014556	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	kk-d9-kdkdk	86	3347
1014557	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	kk-d9-kdkdk	64	3348
1014571	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	kk-d9-kdkdk	78	3349
1014572	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	kk-d9-kdkdk	64	3350
1014573	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	kk-d9-kdkdk	82	3351
1014574	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	kk-d9-kdkdk	107	3352
1014783	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-eeekk	94	3272
1014784	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-eeekk	73	2991
1014785	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-eeekk	91	3273
1014786	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-eeekk	79	3274
1014792	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-eeekk	61	2294
1014793	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-eeekk	44	2993
1014794	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-eeekk	66	3055
1014795	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-eeekk	92	3117
1014806	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-eeekk	123	3275
1014807	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-eeekk	88	2996

[0622]

1014808	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-eeekk	54	3276
1014809	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-eeekk	69	3058
1014813	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-eeekk	44	2718
1014814	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-eeekk	49	3277
1014815	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-eeekk	92	3278
1014820	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-eeekk	89	3279
1014821	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-eeekk	80	1159
1014822	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-eeekk	64	3280
1014823	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-eeekk	57	1233
1014834	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-eeekk	25	1540

표 62

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	26	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	39	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	9	2044
1014835	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-eeekk	76	3246
1014836	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-eeekk	56	3281
1014837	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-eeekk	83	3282
1014850	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-eeekk	60	3283
1014851	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-eeekk	38	3000
1014852	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-eeekk	34	3284
1014853	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-eeekk	57	3285
1014885	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-eeekk	65	3286
1014886	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-eeekk	76	934
1014887	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-eeekk	70	755
1014888	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-eeekk	97	3287
1014967	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	kk-d9-eeekk	76	3336
1014968	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	kk-d9-eeekk	31	3337
1014969	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	kk-d9-eeekk	60	3338
1014970	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	kk-d9-eeekk	50	3339
1014973	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	kk-d9-eeekk	60	1179
1014974	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	kk-d9-eeekk	63	3340
1014975	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	kk-d9-eeekk	58	1254
1014976	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	kk-d9-eeekk	22	1330
1014977	N/A	N/A	18091	18106	GGGATTATATACTGGT	kk-d9-eeekk	65	3341

[0623]

1014978	N/A	N/A	18092	18107	TGGGATTATATACTGG	kk-d9-eeekk	46	3342
1014992	N/A	N/A	18571	18586	TGATAGCTGAGCTGAT	kk-d9-eeekk	102	2546
1014993	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	kk-d9-eeekk	87	3343
1014994	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	kk-d9-eeekk	88	3344
1014995	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	kk-d9-eeekk	100	3345
1014996	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	kk-d9-eeekk	48	3346
1014997	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	kk-d9-eeekk	53	3347
1014998	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	kk-d9-eeekk	83	3348
1015012	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	kk-d9-eeekk	48	3349
1015013	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	kk-d9-eeekk	72	3350
1015014	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	kk-d9-eeekk	73	3351
1015015	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	kk-d9-eeekk	76	3352
1015224	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kk-d9-ekeke	70	3272
1015225	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	kk-d9-ekeke	110	2991
1015226	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kk-d9-ekeke	92	3273
1015227	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kk-d9-ekeke	113	3274
1015233	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	kk-d9-ekeke	51	2294
1015234	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	kk-d9-ekeke	40	2993
1015235	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	kk-d9-ekeke	63	3055
1015236	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	kk-d9-ekeke	86	3117
1015247	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kk-d9-ekeke	77	3275
1015248	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	kk-d9-ekeke	81	2996
1015249	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kk-d9-ekeke	101	3276
1015250	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	kk-d9-ekeke	75	3058
1015254	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	kk-d9-ekeke	30	2718
1015255	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kk-d9-ekeke	35	3277
1015256	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kk-d9-ekeke	66	3278
1015261	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kk-d9-ekeke	73	3279
1015262	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	kk-d9-ekeke	88	1159
1015263	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kk-d9-ekeke	74	3280
1015264	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	kk-d9-ekeke	65	1233
1015275	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	kk-d9-ekeke	16	1540
1015276	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	kk-d9-ekeke	34	3246
1015277	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kk-d9-ekeke	39	3281
1015278	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kk-d9-ekeke	70	3282
1015291	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kk-d9-ekeke	99	3283
1015292	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	kk-d9-ekeke	81	3000
1015293	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kk-d9-ekeke	64	3284
1015294	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kk-d9-ekeke	39	3285
1015326	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kk-d9-ekeke	61	3286
1015327	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	kk-d9-ekeke	68	934
1015328	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	kk-d9-ekeke	51	755

[0624]

1015329	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kk-d9-ekeke	71	3287
1015408	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	kk-d9-ekeke	77	3336
1015409	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	kk-d9-ekeke	27	3337
1015410	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	kk-d9-ekeke	40	3338
1015411	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	kk-d9-ekeke	66	3339
1015414	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	kk-d9-ekeke	36	1179
1015415	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	kk-d9-ekeke	57	3340
1015416	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	kk-d9-ekeke	54	1254
1015417	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	kk-d9-ekeke	21	1330
1015418	N/A	N/A	18091	18106	GGGATTATATACTGGT	kk-d9-ekeke	66	3341
1015419	N/A	N/A	18092	18107	TGGGATTATATACTGG	kk-d9-ekeke	37	3342
1015433	N/A	N/A	18571	18586	TGATAGCTGAGCTGAT	kk-d9-ekeke	85	2546
1015434	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	kk-d9-ekeke	76	3343
1015435	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	kk-d9-ekeke	59	3344

표 63

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	33	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	30	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	13	2044
1012810	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	kkk-d10-kkk	67	3272
1012811	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	kkk-d10-kkk	78	3273
1012812	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	kkk-d10-kkk	87	3274
1012816	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	kkk-d10-kkk	72	3275
1012817	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	kkk-d10-kkk	59	3276
1012819	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	kkk-d10-kkk	34	3277
1012820	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	kkk-d10-kkk	49	3278
1012821	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	kkk-d10-kkk	25	3279
1012822	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	kkk-d10-kkk	86	3280
1012826	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	kkk-d10-kkk	51	3281
1012827	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	kkk-d10-kkk	59	3282
1012835	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	kkk-d10-kkk	51	3283
1012836	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	kkk-d10-kkk	34	3284
1012837	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	kkk-d10-kkk	45	3285
1012845	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	kkk-d10-kkk	45	3286
1012846	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	kkk-d10-kkk	59	3287

[0625]

1015436	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	kk-d9-ekeke	98	3345
1015437	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	kk-d9-ekeke	47	3346
1015438	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	kk-d9-ekeke	40	3347
1015439	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	kk-d9-ekeke	72	3348
1015453	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	kk-d9-ekeke	66	3349
1015454	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	kk-d9-ekeke	66	3350
1015455	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	kk-d9-ekeke	91	3351
1015456	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	kk-d9-ekeke	70	3352
1015665	N/A	N/A	10142	10157	ATGTTAGCCAATTCCT	k-d9-kekeke	95	3272
1015666	N/A	N/A	10143	10158	TATGTTAGCCAATTCC	k-d9-kekeke	86	2991
1015667	N/A	N/A	10144	10159	TTATGTTAGCCAATTC	k-d9-kekeke	98	3273
1015668	N/A	N/A	10145	10160	TTTATGTTAGCCAATT	k-d9-kekeke	86	3274
1015674	N/A	N/A	10278	10293	TGTTACCGATGCTTCA	k-d9-kekeke	87	2294
1015675	N/A	N/A	10279	10294	CTGTTACCGATGCTTC	k-d9-kekeke	76	2993
1015676	N/A	N/A	10280	10295	ACTGTTACCGATGCTT	k-d9-kekeke	83	3055
1015677	N/A	N/A	10281	10296	TACTGTTACCGATGCT	k-d9-kekeke	82	3117
1015688	N/A	N/A	11016	11031	GTGTCTAAAGTCCCAT	k-d9-kekeke	95	3275
1015689	N/A	N/A	11017	11032	AGTGTCTAAAGTCCCA	k-d9-kekeke	88	2996
1015690	N/A	N/A	11018	11033	AAGTGTCTAAAGTCCC	k-d9-kekeke	95	3276
1015691	N/A	N/A	11019	11034	CAAGTGTCTAAAGTCC	k-d9-kekeke	90	3058
1015695	N/A	N/A	11119	11134	AGCAGTGATGTCAGGT	k-d9-kekeke	64	2718
1015696	N/A	N/A	11120	11135	AAGCAGTGATGTCAGG	k-d9-kekeke	65	3277
1015697	N/A	N/A	11121	11136	CAAGCAGTGATGTCAG	k-d9-kekeke	88	3278
1015702	N/A	N/A	11395	11410	CACATCAATGTTTTAG	k-d9-kekeke	82	3279
1015703	N/A	N/A	11396	11411	GCACATCAATGTTTTA	k-d9-kekeke	85	1159
1015704	N/A	N/A	11397	11412	GGCACATCAATGTTTT	k-d9-kekeke	94	3280
1015705	N/A	N/A	11398	11413	AGGCACATCAATGTTT	k-d9-kekeke	97	1233
1015716	N/A	N/A	11411	11426	GTGTATTACTCTTAGG	k-d9-kekeke	23	1540
1015717	N/A	N/A	11412	11427	TGTGTATTACTCTTAG	k-d9-kekeke	48	3246
1015718	N/A	N/A	11413	11428	ATGTGTATTACTCTTA	k-d9-kekeke	51	3281
1015719	N/A	N/A	11414	11429	AATGTGTATTACTCTT	k-d9-kekeke	85	3282
1015732	N/A	N/A	11565	11580	TGTGCTTGCCAAGCCT	k-d9-kekeke	84	3283
1015733	N/A	N/A	11566	11581	GTGTGCTTGCCAAGCC	k-d9-kekeke	78	3000
1015734	N/A	N/A	11567	11582	CGTGTGCTTGCCAAGC	k-d9-kekeke	89	3284
1015735	N/A	N/A	11568	11583	ACGTGTGCTTGCCAAG	k-d9-kekeke	65	3285
1015767	N/A	N/A	12514	12529	TTCATGTAAAGTCTGC	k-d9-kekeke	97	3286
1015768	N/A	N/A	12515	12530	GTTCATGTAAAGTCTG	k-d9-kekeke	90	934
1015769	N/A	N/A	12516	12531	AGTTCATGTAAAGTCT	k-d9-kekeke	90	755
1015770	N/A	N/A	12517	12532	AAGTTCATGTAAAGTC	k-d9-kekeke	79	3287
1015849	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	k-d9-kekeke	82	3336
1015850	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	k-d9-kekeke	74	3337
1015851	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	k-d9-kekeke	69	3338

[0626]

1015852	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	k-d9-kekeke	107	3339
1015855	N/A	N/A	18087	18102	TTATATACTGGTTGGT	k-d9-kekeke	80	1179
1015856	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	k-d9-kekeke	73	3340
1015857	N/A	N/A	18089	18104	GATTATATACTGGTTG	k-d9-kekeke	88	1254
1015858	N/A	N/A	18090	18105	GGATTATATACTGGTT	k-d9-kekeke	90	1330
1015859	N/A	N/A	18091	18106	GGGATTATATACTGGT	k-d9-kekeke	71	3341
1015860	N/A	N/A	18092	18107	TGGGATTATATACTGG	k-d9-kekeke	60	3342
1015874	N/A	N/A	18571	18586	TGATAGCTGAGCTGAT	k-d9-kekeke	83	2546
1015875	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	k-d9-kekeke	84	3343
1015876	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	k-d9-kekeke	82	3344
1015877	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	k-d9-kekeke	85	3345
1015878	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	k-d9-kekeke	82	3346
1015879	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	k-d9-kekeke	53	3347
1015880	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	k-d9-kekeke	66	3348
1015894	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	k-d9-kekeke	92	3349
1015895	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	k-d9-kekeke	81	3350
1015896	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	k-d9-kekeke	94	3351
1015897	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	k-d9-kekeke	100	3352

표 64

포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 갭머를 가진 인간 IRF4 mRNA의 퍼센트 대조군

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호 2: 중단 부위	서열	모티프	IRF4 (% UTC)	서열 번호
609408	4226	4241	22343	22358	TTGTAAATGAGTCGGT	kkk-d10-kkk	23	195
881450	3252	3267	21369	21384	ACACTTTTAGAGAGGA	kkk-d10-kkk	35	2111
881659	4592	4607	22709	22724	GGAAGTTTACACTGGA	kkk-d10-kkk	9	2044
935595	3075	3090	21192	21207	ACTAAGCTTGATAAAG	kkk-d10-kkk	95	3288
935607	4195	4210	22312	22327	AGTGTTCCAGGAGATA	kkk-d10-kkk	28	3289
1012769	N/A	N/A	4810	4825	GCTCCCGACACGCGCC	kkk-d10-kkk	81	3290
1012772	N/A	N/A	6267	6282	ATGCGGAGGTTCCTTG	kkk-d10-kkk	48	3291
1012774	N/A	N/A	6271	6286	TGAGATGCGGAGGTTC	kkk-d10-kkk	73	3292
1012775	N/A	N/A	6273	6288	AGTGAGATGCGGAGGT	kkk-d10-kkk	35	3293
1012776	N/A	N/A	6275	6290	AGAGTGAGATGCGGAG	kkk-d10-kkk	37	3294
1012778	N/A	N/A	6281	6296	ACCGGTAGAGTGAGAT	kkk-d10-kkk	98	3295
1012782	N/A	N/A	7634	7649	GAGTTGTACAGGACAG	kkk-d10-kkk	48	3296
1012785	N/A	N/A	7638	7653	GTCTGAGTTGTACAGG	kkk-d10-kkk	43	3297
1012786	N/A	N/A	7640	7655	AGGTCTGAGTTGTACA	kkk-d10-kkk	55	3298
1012788	N/A	N/A	8386	8401	AATGGAGATACTTGTA	kkk-d10-kkk	74	3299

[0627]

1012790	N/A	N/A	8389	8404	GACAATGGAGATACTT	kkk-d10-kkk	63	3300
1012795	N/A	N/A	9667	9682	GTATTTTTCCGTTCCT	kkk-d10-kkk	16	3303
1012796	N/A	N/A	9670	9685	ATGGTATTTTTCCGTT	kkk-d10-kkk	57	3304
1012799	N/A	N/A	9677	9692	GTTTGCCATGGTATTT	kkk-d10-kkk	50	3305
1012804	N/A	N/A	9840	9855	CATTGCTAGATTCTCC	kkk-d10-kkk	70	3306
1012806	N/A	N/A	9846	9861	TTACCGCATTGCTAGA	kkk-d10-kkk	74	3307
1012808	N/A	N/A	9851	9866	CTGAGTTACCGCATTG	kkk-d10-kkk	46	3308
1012809	N/A	N/A	10139	10154	TTAGCCAATTCCTCCA	kkk-d10-kkk	53	3309
1012813	N/A	N/A	10274	10289	ACCGATGCTTCAAGAC	kkk-d10-kkk	44	3310
1012814	N/A	N/A	10276	10291	TTACCGATGCTTCAAG	kkk-d10-kkk	81	3311
1012815	N/A	N/A	10282	10297	TTACTGTTACCGATGC	kkk-d10-kkk	65	3312
1012818	N/A	N/A	11020	11035	GCAAGTGTCTAAAGTC	kkk-d10-kkk	47	3313
1012823	N/A	N/A	11400	11415	TTAGGCACATCAATGT	kkk-d10-kkk	83	3314
1012825	N/A	N/A	11406	11421	TTACTCTTAGGCACAT	kkk-d10-kkk	55	3315
1012828	N/A	N/A	11523	11538	GATCTCCATGGTGCAG	kkk-d10-kkk	88	3316
1012831	N/A	N/A	11530	11545	TAGGTAAGATCTCCAT	kkk-d10-kkk	67	3317
1012834	N/A	N/A	11564	11579	GTGCTTGCCAAGCCTA	kkk-d10-kkk	64	3318
1012840	N/A	N/A	11659	11674	CCAAACCTTAAGCTAT	kkk-d10-kkk	66	3319
1012841	N/A	N/A	11663	11678	AATTCCAAACCTTAAG	kkk-d10-kkk	74	3320
1012843	N/A	N/A	11995	12010	AGGTTGCCGAGATATA	kkk-d10-kkk	33	3321
1012844	N/A	N/A	11997	12012	CGAGGTTGCCGAGATA	kkk-d10-kkk	40	3322
1012848	N/A	N/A	14251	14266	GAGCCAACTTATAGCA	kkk-d10-kkk	92	3323
1012850	N/A	N/A	14253	14268	CAGAGCCAACTTATAG	kkk-d10-kkk	57	3324
1012852	N/A	N/A	14734	14749	GAAGCTTAGTTATCTG	kkk-d10-kkk	61	3325
1012855	N/A	N/A	14739	14754	GGCCTGAAGCTTAGTT	kkk-d10-kkk	94	3326
1012859	N/A	N/A	15594	15609	GTCGCGCAAGTCTACA	kkk-d10-kkk	84	3327
1012860	N/A	N/A	15841	15856	GTTGGCACAATTCTCT	kkk-d10-kkk	84	3328
1012864	N/A	N/A	15845	15860	GCGAGTTGGCACAATT	kkk-d10-kkk	63	3329
1012866	N/A	N/A	15848	15863	ATGGCGAGTTGGCACA	kkk-d10-kkk	52	3330
1012867	N/A	N/A	15850	15865	GAATGGCGAGTTGGCA	kkk-d10-kkk	60	3331
1012869	N/A	N/A	15884	15899	CGTGATCTGAGACTAC	kkk-d10-kkk	64	3332
1012872	N/A	N/A	15889	15904	ACTGCCGTGATCTGAG	kkk-d10-kkk	71	3333
1012875	N/A	N/A	17236	17251	TTACGCTTATTTTTCC	kkk-d10-kkk	61	3353
1012879	N/A	N/A	17473	17488	CAATCTTAACCTGGAG	kkk-d10-kkk	60	3354
1012881	N/A	N/A	18073	18088	GTTGGCTGGTCTTTGT	kkk-d10-kkk	37	3336
1012882	N/A	N/A	18075	18090	TGGTTGGCTGGTCTTT	kkk-d10-kkk	12	3338
1012883	N/A	N/A	18076	18091	TTGGTTGGCTGGTCTT	kkk-d10-kkk	24	3339
1012884	N/A	N/A	18083	18098	ATACTGGTTGGTTGGC	kkk-d10-kkk	31	3355
1012885	N/A	N/A	18250	18265	GCCGATCATCAACTTC	kkk-d10-kkk	74	3356
1012888	N/A	N/A	18254	18269	CCCGGCCGATCATCAA	kkk-d10-kkk	77	3357
1012889	N/A	N/A	18569	18584	ATAGCTGAGCTGATCA	kkk-d10-kkk	70	3358
1012890	N/A	N/A	18573	18588	TGTGATAGCTGAGCTG	kkk-d10-kkk	53	3344

[0628]

1012891	N/A	N/A	18574	18589	ATGTGATAGCTGAGCT	kkk-d10-kkk	74	3345
1012892	N/A	N/A	18576	18591	TGATGTGATAGCTGAG	kkk-d10-kkk	41	3347
1012893	N/A	N/A	18577	18592	TTGATGTGATAGCTGA	kkk-d10-kkk	45	3348
1012895	N/A	N/A	18581	18596	TGGATTGATGTGATAG	kkk-d10-kkk	52	3359
1012897	N/A	N/A	18607	18622	ACTTGCATCCATGTCA	kkk-d10-kkk	65	3360
1012899	N/A	N/A	18610	18625	GTGACTTGCATCCATG	kkk-d10-kkk	38	3361
1012900	N/A	N/A	18611	18626	AGTGACTTGCATCCAT	kkk-d10-kkk	33	3349
1012901	N/A	N/A	18613	18628	ACAGTGACTTGCATCC	kkk-d10-kkk	66	3351
1012902	N/A	N/A	18614	18629	GACAGTGACTTGCATC	kkk-d10-kkk	76	3352
1012903	N/A	N/A	18722	18737	AAGTGGAACTCATAGG	kkk-d10-kkk	75	3362
1012904	N/A	N/A	19021	19036	ATCTGTATAGTTCTCA	kkk-d10-kkk	45	3363
1012906	N/A	N/A	19023	19038	TAATCTGTATAGTTCT	kkk-d10-kkk	58	3364
1012907	1344	1359	19461	19476	TCTGGCTAGCAGAGGT	kkk-d10-kkk	74	3365
1012911	1412	1427	19529	19544	ATGTGTTCTGGTAAAT	kkk-d10-kkk	66	3366
1012914	1422	1437	19539	19554	TGGATTGCTGATGTGT	kkk-d10-kkk	29	3367
1012915	1424	1439	19541	19556	TCTGGATTGCTGATGT	kkk-d10-kkk	64	3368
1012918	1427	1442	19544	19559	TCTTCTGGATTGCTGA	kkk-d10-kkk	80	3369
1012919	1429	1444	19546	19561	AATCTTCTGGATTGCT	kkk-d10-kkk	86	3370
1012920	1441	1456	19558	19573	TAGATCTGTGGTAATC	kkk-d10-kkk	94	3334
1012921	1450	1465	19567	19582	AATGGCGGATAGATCT	kkk-d10-kkk	75	3335

[0629]

[0630] **실시예 12: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0631] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 SK-MEL-28 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 20,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 185 nM, 555 nM, 1,666 nM, 5,000 nM, 및 15,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 65

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				
	185 nM	555 nM	1,666 nM	5,000 nM	15,000 nM
609311	91	79	68	36	9
609312	93	91	78	42	13
609328	99	73	57	37	14
609332	99	92	62	38	15
609333	90	82	59	32	11
609334	80	71	50	30	11
609337	84	81	57	40	15
609343	87	80	56	26	11
609354	87	79	46	25	10
609357	85	80	50	29	9
609391	94	82	53	28	10
609398	81	77	39	24	8
609407	80	71	40	25	11
609408	102	73	49	19	12

표 66

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				
	185 nM	555 nM	1,666 nM	5,000 nM	15,000 nM
609394	94	82	59	52	22
609397	86	77	57	42	24
609405	84	86	75	40	36
609408	100	92	62	33	27
609416	89	80	54	43	17
609419	84	75	66	44	19
609422	104	87	69	50	14
609530	96	99	78	71	49
609533	96	91	80	55	37
609546	96	107	84	66	25
609571	94	86	78	58	38
609591	102	95	94	50	19
609592	98	89	67	43	31
609594	86	73	68	43	26

표 67

[0632] 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				
	185 nM	555 nM	1,666 nM	5,000 nM	15,000 nM
609394	95	76	60	52	20
609397	90	74	59	45	22
609405	96	82	77	46	37
609408	99	84	62	39	27
609416	95	76	51	39	21
609419	96	73	71	41	18
609422	90	83	82	48	17
609530	104	99	81	74	45
609533	91	97	79	58	32
609546	91	88	85	63	28
609571	96	95	78	56	35
609591	110	83	76	49	21
609592	94	88	73	43	38
609594	87	84	68	45	28

표 68

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				
	185 nM	555 nM	1,666 nM	5,000 nM	15,000 nM
609394	101	94	61	25	6
609397	99	75	46	23	13
609405	97	80	53	17	4
609408	87	88	39	15	5
609416	99	83	47	18	6
609419	88	84	54	23	9
609422	111	92	66	17	2
609530	100	92	63	37	17
609533	92	84	65	38	19
609546	83	97	72	50	11
609571	94	90	72	47	17
609591	103	88	53	24	9
609592	90	90	55	24	8
609594	82	75	52	33	28

[0633]

[0634] **실시예 13: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0635] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 SK-MEL-28 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 20,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 500 nM, 1,000 nM, 2,000 nM, 4,000 nM, 및 8,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 69

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				
	500 nM	1,000 nM	2,000 nM	4,000 nM	8,000 nM
609408	70	52	46	26	29
666273	85	97	76	53	27
666333	77	78	64	42	24
666347	80	74	56	37	19
666351	79	68	59	53	24
666378	71	57	43	28	20
666392	77	64	42	37	34
666431	85	69	47	41	24
666440	69	55	38	21	27
666441	79	60	47	29	26
666442	62	50	35	21	19
666443	71	62	46	32	13
666449	53	47	31	20	19
666458	69	52	41	22	25
666471	57	50	23	23	11

표 70

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				
	500 nM	1,000 nM	2,000 nM	4,000 nM	8,000 nM
609408	71	58	47	37	19
666475	54	42	26	22	32
666496	54	45	30	18	13
666512	76	70	49	29	36
666534	64	55	33	19	9
666575	71	53	31	24	34
666582	80	58	45	28	30
666584	88	63	58	35	21
666586	49	28	29	19	21
666587	61	44	26	14	19
666605	68	55	38	32	18
666625	71	63	45	30	17
666640	73	59	39	42	18
666645	83	64	55	37	34
666649	80	55	48	35	21

[0636]

표 71

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				
	500 nM	1,000 nM	2,000 nM	4,000 nM	8,000 nM
609408	74	57	65	47	23
666663	78	78	43	34	67
666664	77	64	43	31	62
666678	57	42	23	25	59
666681	74	59	47	28	60
666683	64	47	35	38	55
666714	81	77	54	47	75
666726	75	60	33	28	56
666727	83	65	42	31	72
666769	98	94	94	87	71
666773	83	81	71	47	36
666782	78	79	49	44	23
666787	75	66	44	32	26
666792	84	75	61	46	32
666815	81	80	47	50	32

[0637]

[0638] **실시예 14: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0639] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 SK-MEL-28 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 20,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 296 nM, 888 nM, 2,666 nM, 및 8,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 전기천공을 사용하여 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 1에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS3114는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 72

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	96	53	25	9	1.3
881193	90	72	54	23	2.5
881218	86	70	44	38	2.9
881242	106	65	38	27	2.2
881290	77	56	44	27	1.6
881385	99	106	84	54	> 8.0
881409	91	82	51	28	2.9
881434	78	59	29	14	1.2
881506	61	37	15	11	0.5
881667	80	63	41	16	1.5
881993	94	101	73	43	> 8.0
882066	99	72	53	25	2.7
882325	76	55	36	31	1.5
882326	79	73	42	31	2.3
882398	83	56	32	16	1.3
882699	88	81	65	50	> 8.0
882722	97	102	84	58	> 8.0
882818	134	94	75	31	4.8
882898	80	66	48	26	2.1

표 73

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	85	50	22	11	1.1
881411	101	70	45	22	2.3
881412	105	74	33	21	2.1
881460	71	50	26	17	0.9
881530	83	57	34	20	1.4
881577	89	71	39	20	1.9
881578	67	48	32	18	0.8
881597	83	69	49	30	2.4
881717	70	46	20	15	0.8
881718	91	62	31	20	1.6
881741	73	49	24	16	0.9
881742	64	42	22	14	0.6

[0640]

881973	79	58	43	35	2.0
882352	112	59	36	16	1.9
882725	90	68	43	20	2.0
882749	94	83	49	23	2.7
882797	69	52	27	16	0.9
882819	97	82	61	28	3.5
882866	136	119	65	28	4.5

표 74

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	96	45	25	15	1.3
881127	100	72	44	21	2.3
881317	74	48	33	18	1.0
881389	79	67	42	23	1.8
881413	59	43	35	20	0.6
881414	97	79	37	20	2.2
881437	91	67	36	21	1.8
881581	62	43	27	21	0.6
881671	80	66	47	41	3.1
881743	68	55	30	24	1.0
881791	81	61	34	13	1.3
882069	74	60	39	30	1.6
882070	81	60	42	33	2.0
882162	79	67	42	17	1.6
882185	73	50	24	22	1.0
882282	65	38	22	14	0.6
882305	62	43	15	19	0.5
882376	97	88	61	33	4.1
882377	82	46	22	13	1.0

표 75

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	69	41	21	11	0.7
881391	100	67	36	21	2.0
881439	76	48	32	19	1.1
881511	82	73	36	26	2.0
881558	70	49	29	14	0.9

[0641]

881582	61	42	21	15	0.5
881601	92	76	47	18	2.2
881648	78	68	36	21	1.6
881672	66	51	30	18	0.8
881744	95	78	43	19	2.2
881746	69	41	26	15	0.7
881975	101	91	63	51	> 8.0
881999	71	53	31	26	1.1
882210	91	78	50	22	2.5
882283	79	55	29	17	1.2
882354	81	57	34	20	1.4
882379	108	86	60	25	3.4
882800	77	55	28	15	1.1
882870	69	42	23	12	0.7

표 76

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	81	47	29	18	1.1
881296	84	60	57	38	3.2
881440	75	74	46	26	2.2
881441	93	68	34	26	2.0
881465	85	63	38	29	1.9
881512	82	60	38	27	1.7
881559	84	62	47	31	2.2
881747	80	57	37	26	1.5
881955	73	66	35	30	1.6
882072	82	73	51	32	2.8
882142	85	68	48	31	2.5
882214	77	46	30	13	1.0
882309	74	54	51	24	1.6
882310	81	35	31	14	0.9
882357	74	58	35	31	1.5
882495	93	76	52	33	3.2
882565	90	77	55	33	3.3
882777	96	75	35	33	2.5
882871	67	49	44	21	1.1

표 77

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물	IRF4 발현 (% UTC)	IC_{50}

[0642]

번호	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	(μM)
609408	83	48	25	15	1.1
881322	98	71	42	17	2.0
881371	91	70	37	22	1.9
881394	77	47	27	14	1.0
881395	77	49	26	15	1.0
881442	51	36	22	9	0.3
881514	88	75	46	21	2.2
881561	92	62	38	18	1.7
881585	76	52	34	23	1.2
881724	100	72	39	22	2.2
881748	81	61	34	20	1.5
881749	70	46	27	12	0.8
881773	88	59	33	20	1.5
882215	83	60	50	26	2.0
882311	82	63	36	21	1.6
882358	80	52	32	17	1.2
882359	91	57	34	11	1.4
882383	92	86	64	37	4.8
882429	74	52	32	11	1.0

표 78

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	85	53	36	14	1.3
881133	101	88	76	63	> 8.0
881204	92	79	50	26	2.7
881396	71	46	29	16	0.9
881515	90	67	44	21	2.0
881516	81	49	35	17	1.2
881588	69	52	26	18	0.9
881726	73	42	44	8	1.0
881727	66	50	35	19	0.9
881750	73	49	19	17	0.9
882077	93	78	54	37	3.7
882099	61	46	18	23	0.6
882169	101	84	51	18	2.6
882170	92	76	39	25	2.2
882313	87	60	32	18	1.5
882384	93	68	40	18	1.9

[0643]

882408	84	61	41	19	1.6
882709	104	106	108	98	> 8.0
882758	82	53	36	17	1.3

표 79

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	83	49	25	10	1.1
881279	87	73	43	22	2.1
881399	79	49	23	24	1.1
881422	85	63	44	29	2.1
881470	109	92	54	19	3.0
881494	68	50	33	20	0.9
881495	68	46	24	17	0.8
881517	75	41	14	12	0.7
881542	76	55	31	13	1.1
881589	80	48	26	10	1.0
881607	90	64	32	19	1.6
881608	73	45	22	21	0.8
881728	58	32	17	11	0.4
881729	94	75	40	29	2.4
881752	75	47	28	14	0.9
882409	86	66	42	20	1.8
882432	101	67	34	12	1.7
882433	72	38	25	16	0.7
882806	92	35	45	34	1.7

표 80

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	99	55	43	12	1.7
690521	88	58	36	21	1.6
881112	133	107	73	56	> 8.0
881183	109	93	58	31	3.9
881280	94	61	40	23	1.9
881303	90	79	55	28	3.0
881304	94	86	86	37	7.9
881327	125	115	71	44	6.9
881448	82	58	36	21	1.5

[0644]

881496	72	55	34	21	1.2
881543	86	67	37	24	1.8
881610	71	49	22	13	0.8
881657	83	61	46	29	2.0
881658	77	53	29	13	1.1
881753	81	70	48	20	2.0
881962	87	67	49	29	2.5
882268	110	72	50	31	3.0
882479	96	81	45	42	3.7
882761	76	67	37	25	1.6

표 81

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	87	48	28	15	1.2
690522	63	32	13	11	0.4
690523	90	61	37	19	1.7
881281	95	69	49	32	2.8
881305	76	60	42	23	1.6
881425	71	53	34	21	1.1
881426	73	45	29	19	0.9
881449	65	50	28	16	0.8
881497	129	95	57	19	3.3
881498	98	71	34	16	1.9
881659	53	25	13	9	< 0.3
881660	65	32	17	10	0.5
881683	74	60	37	22	1.4
881780	82	54	34	17	1.3
881963	91	66	39	33	2.3
882175	79	43	24	12	0.9
882246	69	44	29	11	0.8
882810	100	66	45	25	2.3
882833	101	86	57	23	3.1

표 82

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	87	51	28	14	1.2
881258	115	91	60	31	3.9

[0645]

881282	104	89	42	32	3.1
881404	89	81	43	27	2.5
881427	87	65	48	19	1.9
881450	63	42	26	12	0.6
881451	100	77	49	30	2.9
881452	77	67	49	27	2.2
881499	84	74	44	35	2.7
881661	122	92	51	23	3.2
881684	106	89	55	33	3.8
881733	82	63	32	29	1.7
881734	72	49	34	23	1.0
881941	94	86	60	41	5.2
882177	94	62	35	30	2.0
882199	90	81	38	16	2.0
882200	89	60	36	22	1.7
882247	79	60	47	33	2.2
882765	101	82	57	30	3.5

표 83

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	87	49	30	11	1.2
881213	85	67	50	20	2.1
881238	83	58	33	19	1.4
881286	64	51	35	22	0.9
881381	77	55	34	26	1.3
881382	83	71	49	37	3.0
881405	86	58	42	16	1.6
881477	80	62	56	28	2.4
881478	102	69	47	30	2.7
881571	109	90	47	27	3.1
881572	87	67	39	25	1.9
881616	104	76	47	36	3.3
881663	130	108	63	32	4.6
881784	117	87	50	35	3.7
882085	82	66	46	27	2.1
882107	109	83	74	37	5.5
882178	114	69	36	16	2.1
882601	123	99	64	26	4.0
882670	91	85	66	34	4.7

[0646]

표 84

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	296 nM	888 nM	2,666 nM	8,000 nM	
609408	101	60	32	14	1.6
881240	103	79	47	23	2.6
881359	124	89	57	35	4.1
881360	83	58	40	22	1.6
881384	85	72	42	39	2.8
881432	73	62	49	29	2.0
881575	92	67	52	40	3.4
881593	84	71	57	31	3.1
881761	94	93	72	56	> 8.0
882039	95	79	68	50	> 8.0
882086	96	79	50	25	2.7
882087	72	55	36	32	1.4
882204	67	77	38	30	1.9
882227	111	90	54	47	5.2
882228	96	75	52	40	3.8
882323	106	87	62	34	4.3
882532	114	85	54	33	3.7
882721	98	78	69	45	6.6
882744	84	79	50	31	2.9

[0647]

[0648] **실시예 15: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0649] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MM.1R 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 5,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 74 nM, 222 nM, 666 nM, 및 2,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 7에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 85

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM	
609408	86	66	43	17	0.4
935580	89	62	34	10	0.4
935603	91	69	46	23	0.5
935620	84	64	37	15	0.4
935658	82	56	37	15	0.3
935898	74	47	24	7	0.2
935911	100	88	66	43	1.5
935918	90	75	45	23	0.6
935921	80	52	27	9	0.3
935925	98	67	62	36	0.9
935928	90	72	48	23	0.6
935929	96	85	60	36	1.1
935935	95	83	63	32	1.0
935939	86	74	50	41	0.9
935941	86	84	70	41	1.7
935948	86	62	45	24	0.5
935958	83	56	33	14	0.3
935961	78	51	27	8	0.3
935968	88	61	35	12	0.4

표 86

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM	
609408	79	59	37	14	0.3
935581	78	61	38	15	0.4
935608	85	71	48	20	0.5
935655	93	88	70	46	> 2.0
935679	92	72	47	23	0.6
935689	86	63	40	19	0.4
935696	72	45	22	9	0.2
935697	80	55	23	9	0.3
935698	83	68	39	17	0.4
935699	87	60	36	14	0.4
935700	72	59	26	7	0.3
935701	82	64	40	18	0.4

[0650]

935707	84	68	49	23	0.5
935708	84	59	34	15	0.4
935721	86	70	46	24	0.5
935724	73	39	20	5	0.2
935727	85	67	49	27	0.6
935734	74	58	35	16	0.3
935741	85	68	42	17	0.4

표 87

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM	
609408	77	60	41	16	0.4
935668	94	78	51	25	0.7
935671	91	73	54	27	0.7
935686	90	69	53	34	0.8
935709	72	78	57	36	0.9
935731	80	66	52	36	0.7
935762	72	56	35	19	0.3
935765	75	55	37	15	0.3
935772	81	65	51	27	0.6
935779	78	72	55	28	0.7
935782	66	55	36	15	0.2
935789	81	77	58	32	0.9
935795	95	77	60	33	0.9
935805	85	68	42	21	0.5
935850	74	48	25	12	0.2
935851	78	54	26	9	0.3
935854	79	64	35	14	0.3
935857	78	66	44	19	0.4
935878	71	42	24	10	0.2

표 88

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM	
609408	79	62	39	15	0.4
881450	100	75	56	28	0.8
881659	76	45	21	5	0.2
935824	86	65	46	23	0.5
935833	81	60	44	26	0.5

[0651]

935840	82	54	51	27	0.5
935853	85	64	45	21	0.5
935856	92	71	50	29	0.7
935859	90	81	63	36	1.1
935888	79	72	43	20	0.5
936006	80	64	41	21	0.4
936007	87	65	34	13	0.4
936011	94	79	62	40	1.2
936013	78	67	48	26	0.5
936016	83	62	43	21	0.4
936018	82	66	43	17	0.4
936033	80	63	47	25	0.5
936039	85	67	48	25	0.5
936046	88	66	49	30	0.6

[0652]

[0653] **실시예 16: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0654] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MM.1R 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 5,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 74 nM, 222 nM, 666 nM, 및 2,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 7에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 89

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM
609311	94	106	100	87
609312	97	96	103	93
609328	87	86	88	83
609337	94	98	99	96
609354	93	88	76	50
609357	101	87	90	61
609408	83	57	35	11
609422	96	100	90	76
609530	103	94	94	87
609533	103	103	91	75
609546	100	103	107	97
609591	93	94	89	68
609592	95	94	88	76

표 90

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM
609408	93	61	37	12
609592	97	85	88	81
609594	98	97	81	85
881127	96	98	87	66
881183	93	89	75	55
881193	25	21	17	13
881204	97	82	49	26
881955	97	73	44	16
881962	119	96	93	67
881963	104	119	104	91
881973	99	95	89	74
881999	98	91	80	46
882066	108	103	104	94
882069	109	99	91	65
882070	108	106	81	68
882072	112	104	94	72
882077	107	122	101	102
882085	96	85	71	37

[0655]

882086	90	77	50	17

표 91

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM
609408	84	68	36	12
882087	84	75	52	23
882142	95	99	82	68
882162	87	94	76	49
882169	97	79	59	41
882170	86	77	60	28
882175	98	101	72	46
882177	94	96	80	60
882178	103	105	109	95
882185	100	95	87	63
882199	98	105	98	85
882200	111	118	101	87
882204	101	96	78	61
882214	113	106	96	80
882215	112	113	110	104
882227	114	100	109	90
882228	101	92	85	63
882247	114	105	104	102
882268	108	94	89	67

표 92

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM
609408	81	69	39	9
882283	98	94	86	54
882309	85	93	79	49
882310	91	94	85	92
882311	83	74	59	18
882313	87	73	57	25
882323	92	95	81	50
882325	99	87	62	31
882326	100	98	100	68
882352	93	91	78	62
882354	96	93	78	66

[0656]

882357	103	84	78	48
882358	90	74	42	13
882359	109	112	104	91
882376	104	107	97	86
882377	98	94	89	64
882379	101	101	108	101
882383	106	112	104	104
882384	101	98	80	62

표 93

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM
609408	74	64	38	13
882398	81	74	63	28
882408	88	77	64	37
882409	101	67	89	92
882429	98	90	90	89
882432	88	93	91	83
882479	86	91	89	56
882495	83	100	96	87
882532	89	101	126	N/A
882565	107	109	109	92
882601	103	98	85	91
882670	104	95	91	60
882721	98	97	91	73
882725	93	92	80	72
882744	100	66	73	48
882749	89	92	77	55
882758	88	79	72	56
882761	87	88	77	61
882765	89	103	94	98

표 94

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	74 nM	222 nM	666 nM	2,000 nM
609408	54	34	41	N/A
881450	65	59	29	11
881659	45	19	6	2
882777	109	133	93	105

[0657]

882797	113	106	93	63
882800	112	83	56	22
882806	100	115	107	91
882810	88	88	84	50

[0658]

[0659] **실시예 17: 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기가 있는 3-10-3 cEt 갭머의 설계**

[0660] 인간 IRF4 핵산에 상보성인 변형된 올리고뉴클레오타이드는 설계되었다. 표 95에서 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3-10-3 cEt 갭머이다. 갭머는 16 핵염기 길이이고, 여기서 상기 중심 갭 단편은 10개의 2'-데옥시뉴클레오사이드를 포함하고 3개의 cEt 뉴클레오사이드를 포함하는 5' 말단 및 3' 말단 둘 모두에서 윙 단편에 의해 측접된다. 갭머용 당 모티프는 (5'부터 3'까지) 하기이고: kkkddddddddddkkk; 여기서 'd'는 2'-데옥시리보오스 당을 나타내고 'k'는 cEt 변형된 당을 나타낸다. 각 인터뉴클레오사이드 연결기는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오사이드 연결기이고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "개시 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 5'-최말단 뉴클레오사이드를 나타낸다. "중단 부위"는 갭머가 인간 핵산 서열에서 상보성인 3'-최말단 뉴클레오

사이드를 나타낸다.

[0661] 아래 표 95에서 열거된 각 변형된 올리고뉴클레오타이드는, 명시된 바와 같이, 인간 IRF4 핵산 서열 서열번호: 1 또는 서열번호: 2에 상보성이다. 'N/A'는 변형된 올리고뉴클레오타이드가 100% 상보성을 가진 그 특정 핵산 서열에 상보성이지 않다는 것을 나타낸다.

표 95

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	서열 번호: 1 개시 부위	서열 번호: 1 중단 부위	서열 번호: 2 개시 부위	서열 번호: 2 중단 부위	서열	서열 번호
970454	N/A	N/A	17700	17715	AGAACATTACGAGAGG	3371
970466	N/A	N/A	18074	18089	GGTTGGCTGGTCTTTG	3337
970500	N/A	N/A	18088	18103	ATTATATACTGGTTGG	3340
970524	N/A	N/A	18248	18263	CGATCATCAACTTCTT	3372
970527	N/A	N/A	18572	18587	GTGATAGCTGAGCTGA	3343
970539	N/A	N/A	18583	18598	ACTGGATTGATGTGAT	3373
970545	N/A	N/A	18718	18733	GGAACTCATAGGTGTA	3374
970546	1415	1430	19532	19547	CTGATGTGTTCTGGTA	3375
970547	N/A	N/A	17235	17250	TACGCTTATTTTTCCA	3376
970548	N/A	N/A	17474	17489	GCAATCTTAACCTGGA	3377
970552	N/A	N/A	18580	18595	GGATTGATGTGATAGC	3378
970554	N/A	N/A	19020	19035	TCTGTATAGTTCTCAA	3379
970574	1350	1365	19467	19482	TAGTTGTCTGGCTAGC	3380
970597	N/A	N/A	18575	18590	GATGTGATAGCTGAGC	3346
970598	N/A	N/A	18612	18627	CAGTGACTTGCATCCA	3350
970600	1346	1361	19463	19478	TGTCTGGCTAGCAGAG	3381
970602	1396	1411	19513	19528	CGTAGCCCCTCAGGAA	3382
970603	1423	1438	19540	19555	CTGGATTGCTGATGTG	3383

[0662]

[0663] **실시예 18: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0664] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MM.1R 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 5,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 62.5 nM, 250 nM, 1,000 nM, 및 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 7에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 96

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	84	55	28	7
935583	99	77	32	8
969936	86	88	61	34
969937	94	100	75	33
969938	104	84	60	30
970044	115	107	79	42
970069	86	111	97	67
970104	101	87	60	30
970114	109	96	73	45
970117	109	84	48	19
970139	78	60	44	24
970158	101	102	81	46
970159	82	64	45	18
970189	85	66	42	25
970217	96	90	71	44
970228	65	77	37	13
970253	111	105	100	63
970344	83	117	124	92
970388	100	87	70	29

표 97

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	92	55	28	8
969879	106	110	107	113
969933	94	71	48	36
969991	115	92	56	13
970013	96	78	48	19
970043	102	82	43	16
970103	96	64	52	34
970160	111	96	75	35
970161	106	104	82	62
970162	94	82	60	18
970211	93	79	59	32
970212	97	80	38	7

[0665]

970230	110	105	84	52
970231	113	105	114	94
970249	116	93	59	22
970358	113	110	87	55
970370	107	93	77	32
970382	113	97	70	40
970610	125	103	88	50

표 98

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	84	56	30	7
970454	98	84	59	35
970466	102	84	51	34
970500	97	85	61	23
970524	76	50	28	8
970527	87	62	30	11
970539	98	94	75	35
970545	89	74	47	25
970546	86	73	55	31
970547	99	71	49	35
970548	103	92	63	30
970552	93	76	41	12
970554	102	84	58	31
970574	96	84	68	32
970597	38	21	15	8
970598	60	57	47	25
970600	49	35	29	21
970602	41	39	32	19
970603	55	47	44	17

[0666]

[0667] **실시예 19: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0668] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MM.1R 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 5,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 62.5 nM, 250 nM, 1,000 nM, 및 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4523 (정방향 서열 AAGCCTTGGCGTTCTCAGACT, 본 명세서에 서열번호: 3386으로서 지정됨; 역방향 서열 TCAGCTCCTTCACGAGGATTTC, 본 명세서에 서열번호: 3387로서 지정됨; 프로브 서열 CCGGCTGCACATCTGCCTGTACTACC, 본 명세서에 서열번호: 3388로서 지정됨)은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 99

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	75	51	31	10
970454	88	80	49	34
970466	85	80	65	30
970500	91	75	43	26
970524	77	50	25	7
970527	83	53	25	12
970539	91	80	61	31
970545	68	58	35	20
970546	64	59	47	30
970547	88	56	44	23
970548	97	92	62	29
970552	76	80	40	12
970554	100	74	60	29
970574	93	76	67	32
970597	93	99	78	51
970598	80	76	62	39
970600	82	87	80	63
970602	85	80	66	41
970603	83	77	64	29

[0669]

[0670] **실시예 20: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0671] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MM.1R 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 5,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 62.5 nM, 250 nM, 1,000 nM, 및 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 7에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 hIRF4_LTS34726은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 100

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	72	43	19	4
881955	89	69	40	10
881962	107	92	66	23
881963	116	116	99	88
881973	109	101	86	59
881999	117	98	72	32
882066	110	114	107	105
882069	100	95	75	43
882070	101	94	82	42
882072	95	98	83	59
882077	101	96	90	68
882085	96	71	49	13
882086	92	68	37	8
882087	98	74	45	13
882142	103	89	80	56
882162	94	80	61	27
882169	102	93	93	77
882170	99	84	71	35
882175	89	75	45	21

표 101

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	73	43	19	4
882177	83	66	38	11
882178	101	100	87	59
882185	99	90	73	41
882199	108	111	96	82
882200	112	106	97	66
882204	96	82	55	22
882214	98	92	53	12
882215	118	112	117	106
882228	89	75	46	15
882246	101	98	85	58
882247	97	101	92	74

[0672]

882268	101	88	78	49
882283	104	95	86	48
882309	87	76	59	31
882310	96	103	105	107
882311	99	99	119	99
882313	98	82	61	31
882323	89	89	81	68

표 102

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	74	49	23	5
882325	94	95	85	45
882326	101	98	86	64
882352	97	88	75	48
882354	103	91	52	38
882357	106	91	68	36
882358	96	92	74	37
882359	98	99	94	64
882377	104	99	82	43
882384	96	82	67	39
882398	85	63	36	10
882408	91	68	41	11
882409	105	94	75	44
882429	105	99	90	74
882432	101	102	102	103
882479	98	99	94	83
882495	97	94	89	74
882532	93	92	78	41
882565	100	99	94	88

표 103

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	77	50	23	6
881955	92	75	43	11
881962	96	91	64	26
881963	95	100	93	76
882725	102	102	96	78

[0673]

882744	104	107	93	74
882749	102	94	79	55
882758	108	94	76	44
882761	106	99	77	47
882765	99	89	61	34
882777	105	111	108	90
882797	107	96	78	44
882800	89	68	36	9
882806	99	96	84	60
882810	94	93	65	31
882833	101	102	83	67
882870	98	88	69	34
882871	103	90	75	55
882898	101	88	72	45

[0674]

[0675] **실시예 21: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0676] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MM.1R 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 5,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 62.5 nM, 250 nM, 1,000 nM, 및 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 19에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4523은 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 104

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM
609408	84	47	22	5
881955	82	64	33	8
881962	109	79	63	25
881963	99	78	74	66
882725	85	72	76	60
882744	85	104	80	60
882749	114	95	64	50
882758	111	98	67	37
882761	114	108	75	32
882765	85	75	52	27
882777	83	95	79	63
882797	80	72	59	40
882800	53	60	28	7
882806	108	95	78	55
882810	128	119	69	34
882833	94	91	75	69
882870	114	97	71	31
882871	79	82	55	40
882898	81	73	58	34

[0677]

[0678] **실시예 22: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0679] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 MM.1R 세포내 다양한 용량에서 시험되었다. 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 5,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 62.5 nM, 250 nM, 1,000 nM, 및 4,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 24 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 11에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4522는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 105

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
609408	61	41	26	12	0.1
881450	68	59	41	26	0.4
881659	59	34	16	9	0.1
1013053	63	50	32	16	0.2
1013074	89	71	49	14	0.7
1013492	66	46	36	21	0.2
1013513	72	64	37	21	0.4
1013514	81	68	41	15	0.5
1013647	66	56	37	18	0.3
1013933	92	78	44	13	0.7
1013953	97	62	40	13	0.6
1014087	82	67	40	28	0.7
1014088	59	44	32	15	0.2
1014095	42	35	24	12	< 0.1
1014097	79	57	40	17	0.4
1014393	60	49	26	9	0.2
1014394	46	38	28	9	< 0.1
1014412	85	57	44	23	0.6
1014834	50	40	22	9	< 0.1

표 106

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
609408	63	46	28	15	0.2
881659	58	32	16	9	0.1
935607	57	41	28	16	0.1
1012795	66	43	26	7	0.2
1012819	92	75	35	25	0.7
1012821	52	38	28	11	0.1
1012836	103	69	44	19	0.8
1012882	94	60	31	11	0.5
1012883	60	42	28	11	0.1
1012884	49	39	25	14	< 0.1
1012900	90	72	42	22	0.7
1012914	55	42	25	10	0.1

[0680]

1014968	56	48	35	16	0.2
1014976	76	43	37	14	0.3
1015254	68	46	31	14	0.2
1015275	86	61	24	12	0.4
1015409	66	53	34	16	0.3
1015417	76	56	37	16	0.4
1015716	59	46	24	10	0.1

[0681]

[0682] **실시예 23: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0683] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표적 녹다운에서 그리고 세포주 증식에서 그것의 효과에 대하여 KMS11 세포내 다양한 용량에서 시험되었다.

[0684] *표적 녹다운*

[0685] KMS11 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 10,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 8 nM, 40 nM, 200 nM, 및 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 48 시간의 처리 기

간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 11에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4522는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 107

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
609408	79	67	38	14
935762	79	41	17	10
935918	71	35	14	10
936007	81	67	25	14
970527	90	53	23	15
882085	86	56	24	11
882408	74	70	37	17

표 108

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
609408	92	69	30	13
882800	78	52	24	10
969933	96	88	72	61
1012795	70	41	18	9
1012821	84	53	39	20
1012884	85	51	26	17
1014095	82	41	19	10

표 109

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
609408	89	67	30	14
1014393	80	50	22	12
1014394	86	74	38	19
1014834	86	51	17	9
1015716	95	78	43	17
881413	92	64	35	13
881449	94	85	48	22

표 110

[0686]

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
609408	98	78	33	15
935658	87	61	23	13
935696	90	48	17	11
935898	103	81	50	31
935928	92	48	17	11
935968	95	52	17	11
936006	99	81	38	19

[0687]

[0688] *증식*

[0689] KMS 11 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 2,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 8 nM, 40 nM, 200 nM, 및 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 7일 후, CellTiterGlo-2.0 (Promega)는 첨가되었고 발광은 Glomax (Promega)에서 측정되었다.

표 111

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 KMS11 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	93	79	22	7
935762	89	34	9	6
935918	85	28	8	7
936007	93	66	20	8
970527	92	50	11	5
882085	97	55	11	6
882408	95	68	25	10

표 112

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 KMS11 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	98	82	26	9
882800	87	48	16	9
969933	93	86	79	78
1012795	89	25	4	1
1012821	98	47	22	5
1012884	104	61	24	12
1014095	95	35	15	13

표 113

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 KMS11 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	91	67	21	7
1014393	89	45	15	9
1014394	91	70	26	11
1014834	86	43	12	6
1015716	92	78	32	12
881413	98	67	15	11
881449	97	81	39	21

표 114

[0690] **변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 KMS11 증식의 용량-의존적 감소**

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	90	77	22	8
935658	91	51	11	7
935696	86	29	7	6
935898	96	82	56	38
935928	94	45	9	7
935968	94	49	10	5
936006	97	80	26	12

[0691]

[0692] **실시예 24: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0693] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표적 녹다운에서 그리고 세포주 증식에서 그것의 효과에 대하여 H929 세포내 다양한 용량에서 시험되었다.

[0694] *표적 녹다운*

[0695] H929 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 10,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 8 nM, 40 nM, 200 nM, 및 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 0.67 nM, 2 nM, 6.67 nM 또는 20 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 48 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 11에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4522는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포의 것에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 115

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
609408	88	66	39	34
935762	76	47	29	31
935918	70	43	34	24
936007	85	62	39	32
970527	83	49	41	24
882085	107	70	48	16
882408	99	88	59	42

표 116

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
609408	69	53	35	30
882800	63	62	38	28
969933	112	95	87	83
1012795	72	67	45	31
1012821	69	86	47	35
1012884	82	88	51	32
1014095	71	68	31	21

표 117

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
609408	88	57	31	37
1014393	70	43	38	24
1014394	83	60	43	32
1014834	84	45	33	23
1015716	88	75	46	17
881413	86	67	46	24
881449	109	90	63	51

표 118

[0696] **변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 인간 IRF4 mRNA의 용량-의존적 감소**

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	0.67 nM	2 nM	6.67 nM	20 nM
609408	74	53	26	37
935658	84	75	48	32
935696	78	59	33	26
935898	94	79	55	43
935928	74	54	36	28
935968	99	73	55	40
936006	91	74	61	52

[0697]

[0698] *증식*

[0699] H929 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 2,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 8 nM, 40 nM, 200 nM, 및 1,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 7일 후, CellTiterGlo-2.0 (Promega)는 첨가되었고 발광은 Glomax (Promega)에서 측정되었다.

표 119

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 H929 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	94	69	32	12
935762	71	27	16	3
935918	87	58	26	2
936007	89	64	26	3
970527	95	58	15	1
882085	96	65	24	1
882408	88	65	45	9

표 120

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 H929 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	73	75	21	6
882800	89	87	30	4
969933	92	90	77	77
1012795	89	86	36	4
1012821	95	86	41	13
1012884	68	62	9	2
1014095	78	63	22	5

표 121

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 H929 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	86	74	48	30
1014393	95	65	30	2
1014394	77	53	35	6
1014834	89	61	34	2
1015716	99	74	31	2
881413	85	53	33	4
881449	94	76	54	25

표 122

[0700] **변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 H929 증식의 용량-의존적 감소**

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	8 nM	40 nM	200 nM	1,000 nM
690890	92	79	52	30
935658	95	62	23	7
935696	84	60	32	3
935898	101	87	62	26
935928	75	50	25	6
935968	96	66	40	10
936006	98	73	38	9

[0701]

[0702] **실시예 25: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0703] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표적 녹다운에서 그리고 세포주 증식에서 그것의 효과에 대하여 ABC-DLBCL 계통 U2932 및 TMD8내 다양한 용량에서 시험되었다.

[0704] *표적 녹다운*

[0705] 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 10,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 50 nM, 200 nM, 1,000 nM, 또는 5,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대조군 올리고뉴클레오타이드 ION 792169, 서열 CGCCGATAAGGTACAC (서열번호: 3384)를 가진 3-10-3 cEt 갭머는 또한 포함되었다. 대략 48 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 11에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4522는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 123

U2932 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	50 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
792169	98	102	102	99
690890	84	64	55	38
882800	85	63	51	38
695696	71	62	54	49
695968	84	70	55	43
695918	83	64	47	33

표 124

TMD8 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	50 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
792169	115	99	99	91
690890	97	75	53	26
882800	97	64	38	19
695696	94	68	45	29
695968	95	63	46	25
695918	105	65	44	24

[0706]

[0707] *증식*

[0708] 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 2,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 50 nM, 200 nM, 1,000 nM, 또는 5,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 7일 후, CellTiterGlo-2.0 (Promega)는 첨가되었고 발광은 Glomax (Promega)에서 측정되었다.

표 125

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 U2932 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	50 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
792169	99	115	111	75
690890	111	109	63	2
882800	113	103	40	2
695696	107	111	77	17
695968	102	101	74	24
695918	89	100	70	7

표 126

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 TMD8 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	50 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
792169	93	108	102	98
690890	110	120	118	17
882800	132	149	108	27
695696	125	143	94	5
695968	85	131	131	10
695918	139	130	122	4

[0709]

[0710] **실시예 26: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0711] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표적 녹다운에서 그리고 세포주 증식에서 그것의 효과에 대하여 ALCL 세포주내 다양한 용량에서 시험되었다.

[0712] *표적 녹다운*

[0713] 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 10,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 16 nM, 80 nM, 또는 400 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 40 nM, 200 nM, 1,000 nM, 또는 5,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대략 48 시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 11에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4522는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 대조군 올리고뉴클레오타이드 549148, 서열 GGCTACTACGCCGTCA (서열번호: 3385)를 가진 3-10-3 cEt 갭머는 또한 포함되었다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 127

Karpas299 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	16 nM	80 nM	400 nM	2,000 nM
549148	92	85	86	83
609408	85	65	39	23
609416	82	75	66	53

표 128

SupM2 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	40 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
549148	109	100	118	117
609408	83	91	32	10
609416	93	85	48	21

[0714]

[0715] *증식*

[0716] 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 2,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 50 nM, 200 nM, 1,000 nM, 또는 5,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 7일 후, CellTiterGlo-2.0 (Promega)는 첨가되었고 발광은 Glomax (Promega)에서 측정되었다.

표 129

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 Karpas299 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	50 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
549148	99	106	106	89
609408	105	91	31	22
609416	104	119	72	59

표 130

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 SupM2 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	16 nM	80 nM	400 nM	2,000 nM
549148	93	97	94	85
609408	93	96	55	3
609416	93	98	49	15

[0717]

[0718] **실시예 27: 인간 IRF4 *시험관내*, 다중 용량에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과**

[0719] 상기 실시예로부터 선택된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표적 녹다운에서 그리고 세포주 증식에서 그것의 효과에 대하여 외투 세포 림프종 (MCL) 계통 MAVER1, JVM2, Granta519, Mino, 및 Z138내 다양한 용량에서 시험되었다.

[0720] *표적 녹다운*

[0721] 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 10,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 40 nM, 200 nM, 1,000 nM, 또는 5,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 대조군 올리고뉴클레오타이드 549148, 서열 GGCTACTACGCCGTCA (서열번호: 3385)를 가진 3-10-3 cEt 갭머는 또한 포함되었다. 대략 48시간의 처리 기간 후, RNA는 세포로부터 단리되었고 IRF4 mRNA 수준은 RT-qPCR에 의해 측정되었다. (실시예 11에서 상기 기재된) 인간 IRF4 프라이머 프로브 세트 RTS4522는 mRNA 수준을 측정하는데 사용되었다. IRF4 mRNA 수준은, RiboGreen에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과는, 미처리된 대조군 (UTC) 세포에 비하여, IRF4 mRNA 전사체의 퍼센트 수준으로서 제시된다. 아래 표에서 설명된 바와 같이, IRF4 mRNA 수준은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 감소되었다.

표 131

MAVER1 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	40 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
549148	115	103	96	99
609408	121	102	80	35
609416	108	109	87	65

표 132

JVM2 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	40 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
549148	108	114	108	100
609408	90	72	66	39
609416	101	82	74	93

표 133

Granta519 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	40 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
549148	106	95	95	65
609408	176	165	134	122
609416	119	168	130	97
690890	161	160	143	102

표 134

Mino 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 발현 (% UTC)			
	40 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
549148	123	116	112	78
609408	124	109	67	31
609416	123	119	113	92
690890	122	116	103	42

표 135

Z138 세포에서 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 IRF4 발현의 용량-의존적 감소

[0722]

화합물	IRF4 발현 (% UTC)			
번호	40 nM	200 nM	1,000 nM	5,000 nM
549148	68	72	78	19
609408	67	69	78	59
609416	76	69	89	72
690890	69	67	78	28

[0723]

[0724] *증식*

[0725] 세포는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 2,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅되었고 50 nM, 200 nM, 1,000 nM, 또는 5,000 nM 농도의 변형된 올리고뉴클레오타이드로 자유 흡수에 의해 형질감염되었다. 7일 후, CellTiterGlo-2.0 (Promega)는 첨가되었고 발광은 Glomax (Promega)에서 측정되었다.

표 136

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 MAVER1 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	80 nM	400 nM	2,000 nM	10,000 nM
549148	108	103	104	102
609408	104	102	83	40
609416	106	100	94	60

표 137

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 JVM2 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	80 nM	400 nM	2,000 nM	10,000 nM
549148	108	114	108	100
609408	117	95	66	37
609416	114	101	97	86

표 138

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 Granta519 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	80 nM	400 nM	2,000 nM	10,000 nM
549148	110	99	95	106
609408	34	10	4	2
609416	85	44	19	9
690890	58	24	12	7

표 139

변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 Mino 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	80 nM	400 nM	2,000 nM	10,000 nM
549148	90	103	106	101
609408	93	82	54	22
609416	94	84	68	56
690890	88	77	68	49

표 140

[0726] 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 Z138 세포의 증식의 용량-의존적 감소

화합물 번호	IRF4 증식 (% UTC)			
	80 nM	400 nM	2,000 nM	10,000 nM
549148	91	88	89	82
609408	98	83	70	46
609416	91	82	74	56
690890	95	84	74	50

[0727]

[0728] **실시예 28: MM1.R 이종이식 모델에서의 *생체내* 활성**

[0729] 이종이식 MM1.R 모델은 인간 IRF4에 표적화된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성을 평가하는데 사용되었다. 4-6 주령의 암컷 NOD/SCID 마우스 (JAX)는 6 백만 MM1.R 세포의 서브쿠타네오우스 주사가 제공되어 이종이식 종양을 형성하였다. 2주 후, 3마리의 마우스의 그룹은 피하 주사로 3일 동안 1일 1회 25, 50, 또는 100 mg/kg/용량 변형된 올리고뉴클레오타이드가 투여되었다. 마우스의 1 그룹은 3일 동안 1일 1회 PBS의 피하 주사를 받았다. 염수-주입된 그룹은 올리고뉴클레오타이드-처리된 그룹이 비교된 대조군 그룹으로서 기능하였다. 마우

스는 최종 용량 48 시간후 희생되었고 종양은 추가 분석을 위하여 수집되었다.

[0730] *RNA 분석*

[0731] RNA는 RT-PCR 분석을 위하여 종양 조직으로부터 추출되었고, 이것은 상기 기재된 바와 같이 수행되었다. 데이터는, 실시예 7에서 상기 기재된, 프라이머 프로브 세트 34726 또는, 아래 표에서 특정된 바와 같이, 인간 IRF4을 특이적으로 검출하는, 프라이머 프로브 세트 35624 (정방향 서열 TCCCGTGTTGCTTCAAACT, 본 명세서에 서열번호: 3395로서 지정됨; 역방향 서열 TACCTGCTGGCAGTTCTTTC, 본 명세서에 서열번호: 3396으로서 지정됨; 프로브 서열 ACAGATGGGACTTAACAGGCAATGGG, 본 명세서에 서열번호: 3397로서 지정됨)으로 분석되었다. 결과는, 인간 특이적 프라이머 프로브 세트 5002 (정방향 서열 CGGACTATGACTTAGTTGCGTTAC; 본 명세서에 서열번호: 3398로서 지정됨; 역방향 서열 GCCATGCCAATCTCATCTTGT, 본 명세서에 서열번호: 3399로서 지정됨; 프로브 서열 CCTTTCTTGACAAAACCTAACTTGCGCAGA, 본 명세서에 서열번호: 3400으로서 지정됨)을 사용하여 인간 종양 세포 및 마우스 기질 세포로부터 인간 B-액틴 수준으로 정규화된, PBS 대조군에 비하여, mRNA의 퍼센트 변화로서 제시된다.

표 141

MM1.R 이종이식 모델에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성

화합물 번호	용량	PPset	IRF4 mRNA (% PBS)
PBS	n/a	34726	100
690890	25	34726	59
	50	34726	53
	100	34726	24
882800	50	34726	43
	100	34726	18
935658	50	34726	52
	100	34726	22
935918	50	34726	39
	100	34726	18
935968	50	34726	52
	100	34726	22
1012795	50	34726	45
	100	34726	26
1014095	50	34726	71
	100	34726	34
1014834	50	34726	56
	100	34726	32
935762	50	34726	31
	100	34726	27

표 142

MM1.R 이종이식 모델에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성

PBS	n/a	34726	100
935696	50	34726	28
	100	34726	13

표 143

MM1.R 이종이식 모델에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성

화합물 번호	용량	Ppset	IRF4 mRNA (% PBS)
PBS	n/a	35624	100
690890	50	35624	55
	100	35624	33
882800	50	35624	51
	100	35624	31

[0732]

935658	50	35624	56
	100	35624	27
935918	50	35624	39
	100	35624	9.9
935968	50	35624	26
	100	35624	9.1
1012795	50	35624	18
	100	35624	21
1014095	50	35624	28
	100	35624	27
1014834	50	35624	33
	100	35624	15
935762	50	35624	37
	100	35624	22
935696	50	35624	19
	100	35624	15

[0733]

[0734] *단백질 분석*

[0735] hIRF4 단백질의 수준은 WES 시스템 (ProteinSimple)에서 인간-특이적 IRF4 항체 (abeam EP5699)에 의한 이종이식 종양에서 측정되었다.

[0736] MM에 대한 임상적으로-관련된 바이오마커인, Igλ의 수준은 WES 시스템에서 또한 측정되었다. hIRF4 및 Igλ의 감소는 관측되었다.

표 144

MM1.R 이종이식물에서 단백질 수준

화합물 번호	용량 (mg/kg/일)	IRF4 단백질 (% PBS)	Igλ 단백질 (% PBS)
PBS	n/a	100	100
690890	50	53	83
	100	28	64
882800	50	67	88
	100	27	68
935918	50	41	103
	100	17	57
935968	50	36	91
	100	15	52
1012795	50	32	105
	100	14	60
1014095	50	35	78
	100	15	56
1014834	50	57	83
	100	31	69
935762	50	46	69
	100	22	54
935696	50	26	40
	100	15	37
935658	50	45	102
	100	24	80

[0737]

[0738] **실시예 29: MM1.R 이종이식 모델에서의 변형된 올리고뉴클레오타이드의 항-종양 활성**

[0739] 이종이식 MM1.R 모델은 인간 IRF4에 표적화된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성을 평가하는데 사용되었다. 5-6 주령의 암컷 NOD-SCID 마우스는 3 백만 MM1.R 세포의 서브쿠타네오우스 주사가 제공되어 이종이식 종양을 형성하였다. 23 일 후, 8마리의 마우스의 그룹은 3.5주 동안 피하 주사로 1주 5회 50 mg/kg/용량 변형된 올리고뉴클레오타이드가 투여되었다. 마우스의 1 그룹은 1주 5회 PBS의 피하 주사를 받았다. 염수-주입된 그룹은 올리고뉴클레오타이드-처리된 그룹이 비교된 대조군 그룹으로서 기능하였다. 종양 용적은 캘리퍼스 측정으로 추정되었다. 마우스는 마지막 용량 24 시간 후 희생되었고 조직은 RNA 및 단백질 분석을 위하여 수집되었다.

[0740] *종양 용적*

표 145

종양 용적 (mm^3)

화합물 번호	MM1.R 세포 주입 후 일수						
	23	27	30	34	37	41	44
PBS	215	374	590	936	1597	1877*	2530*
792169	228	400	615	1194	1451	1669*	2394*
1014834	225	319	451	606	931	1202	1733
1014095	222	291	504	554	886	795*	932*
1012795	221	355	459	472	610*	n.d.	n.d.
935968	210	313	463	587	771	447*	585*
935918	219	346	569	705	899	746*	1024*
935696	219	357	422	422	379	364	426
935658	269	340	557	619	856	983	1299
935762	220	290	397	488*	593*	770*	949*
882800	218	394	520	735	1075	907*	1279*
690890	216	307	419	498	643	830	1191

[0741]

[0742] * 값은 3-7마리의 마우스의 평균을 나타낸다

[0743] *체중*

[0744] 체중은 내성의 측정치로서 연구 내내 측정되었다.

표 146

체중 (23 일째의 %)

화합물 번호	MM1.R 세포 주입 후 일수						
	23	27	30	34	37	41	44
PBS	100	101	101	106	104*	111*	115*
792169	100	106	106	116	121*	121*	126*
1014834	100	102	101	103	107	107	108
1014095	100	100	98	98	98*	98*	95*
1012795	100	101	97	82	n.d.	n.d.	n.d.
935968	100	102	101	103	102*	102*	101*
935918	100	101	101	102	100*	100*	98*
935762	100	102	99	103	104	104	100
935696	100	104	103	105	101	101	97
935658	100	100	100	100	98	98	95
882800	100	102	101	106	103*	103*	98*
690890	100	100	97	96	93	93	94

[0745]

[0746] * 값은 3-7마리의 마우스의 평균을 나타낸다

[0747] *간 기능*

[0748] 간 기능에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 아미노전이효소의 혈장 수준은 자동화 임상 화학 분석기 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 사용하여 측정되었다. ALT (알라닌 아미노전이효소)의 혈장 수준은 측정되었고 결과는 IU/L로 표현된 아래 표에서 제시된다.

표 147

간 아미노전이효소

화합물 번호	ALT (IU/L)
PBS	24
792169	45
1014834	894
1014095	1601
1012795	1915
935968	289
935918	192
935762	1016
935696	1334
935658	91
882800	5219
690890	496

[0749]

[0750] *RNA 및 단백질 분석*

[0751] 종양 샘플에서의 IRF4 mRNA는, 상기 기재된, PPset RTS34726을 사용하여 RT-PCR에 의해 측정되었다. 종양 샘플에서의 IRF4 단백질은 상기 실시예 28에서 기재된 바와 같이 웨스턴 블랏에 의해 결정되었다.

표 148

IRF4 단백질 및 mRNA 수준

	hIRF4 mRNA 수준	hIRF4 단백질 수준
PBS	98	100
792169	159	110
1014834	53	39
1014095	58	43
1012795	37	n.d.
935968	41	35
935918	28	31
935762	47	34
935696	39	27
935658	51	43
882800	57	32
690890	49	46

[0752]

[0753] **실시예 30: 골수 관여가 있는 전신으로 파종성 MM1.R 모델에서 hIRF4에 표적화된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효능**

[0754] 전신으로 파종성 MM1.R 모델은 인간 IRF4에 표적화된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성을 평가하는데 사용되었다. 4-6 주령의 암컷 nod-scid IL2Rγ^{null} 마우스는 0 일째에 50 mg/kg 시클로포스파미드가 먼저 투여되었고, 1 일째에 정맥내 주사를 통해 1천만 MM1.R 세포가 투여되었다. 14 일째에, 혈장 인간 Igλ는 ELISA로 시험되었고 마우스는 이들 결과에 기초하여 그룹으로 무작위 추출되었다. 21 일째에 개시하여, 4마리의 마우스의 그룹은 3일 동안 1일 1회 50 mg/kg/일 변형된 올리고뉴클레오타이드가 투여되었고, 마지막 용량 48 시간 후 희생되었다. hIRF4 mRNA의 수준은 골수에서 측정되었다. 종양 부담은 hActin mRNA의 수준 측정에 의해 측정되었다. 결과는, PBS 대조군 처리된 마우스에 비하여, mRNA의 퍼센트 변화로서 제시된다.

표 149

골수 IRF4 mRNA 및 종양 부담.

화합물 번호	골수내 IRF4 mRNA (% PBS)	종양 부담
PBS	100	4276
792169	70	830
882800	24	33
935918	36*	118
935696	38*	559
935968	34*	18

[0755]

[0756] *값은, 골수에서 검출불가능한 hIRF mRNA 수준을 가진 마우스를 제외하고, 1-3마리의 마우스의 평균을 나타낸다.

[0757] **실시예 31: 골수 관여가 있는 전신으로 파종성 MM1.R 모델에서 hIRF4에 표적화된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효능**

[0758] 전신으로 파종성 MM1.R 모델은 인간 IRF4에 표적화된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성을 평가하는데 사용되었다. 4-6 주령의 암컷 NOD-SCID IL2Rγ^{null} 마우스는 0 일째에 50 mg/kg 시클로포스파미드가 먼저 투여되었고, 1 일째에 정맥내 주사를 통해 1 천만 MM1.R 세포가 투여되었다. 14 일째에, 혈청 인간 Igλ는 ELISA로 시험되었고 마우스는 이들 결과에 기초하여 그룹으로 무작위 추출되었다. 15 일째에 개시하여, 10마리의 마우스의 그룹은 1주 동안 50mg/kg/일의 장입 용량, 그 다음 동물 사망, <20%의 체중 저하 또는 마비까지 계속해서 50mg/kg/일로 1주 3 용량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드가 투여되었다. 10마리의 마우스의 1 그룹은 대조군으로서 PBS가 투여되었고, 또 다른 그룹은 대조군 올리고뉴클레오타이드 792169가 투여되었다.

표 150

생존 백분율

치료 일	화합물 번호					
	PBS	792169	882800	935918	935696	935968
0	100	100	100	100	100	100
40	90	60	100	100	100	100
42	90	60	90	100	90	100
43	60	60	90	100	90	100
44	40	20	90	100	90	100
45	20	0	90	100	80	100
46	0	0	90	100	80	100
49	0	0	70	90	80	100
51	0	0	70	90	80	100

[0759]

[0760] **실시예 32: TMD8 인간 ABC-DLBCL 종양 모델에서 hIRF4를 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성**

[0761] 이종이식 종양 모델은 인간 IRF4에 표적화된 변형된 올리고뉴클레오타이드의 활성을 평가하는데 사용되었다. 4백만 ABC-DLBCL TMD8 세포는 5 주령 암컷 NOD/SCID 마우스의 옆구리 속에 이식되었다. 종양이, 이식 대략 2주 후, 100 mm^{3}의 평균 용적을 달성하였던 경우, 8마리의 마우스 마우스의 그룹은 2주 동안 50mg/kg/일 변형된 올리고뉴클레오타이드가 투여되었다. 마우스는 마지막 용량 후 희생되었고 종양은 mRNA 분석을 위하여 수집되었다.

[0762] 종양 용적은 캘리퍼스 측정으로 추정되었다. hIRF4 mRNA의 수준은 종양 조직에서 측정되었고 대조군 동물에 정규화되었다.

표 151

종양 용적 (mm^3)

이식후 일수	15	19	22	25	27	29	32
화합물 번호	종양 용적 (mm^3)						
PBS	112	276	602	872	1162	1365	2012
792169	112	232	488	797	1044	1359	1850
690890	114	206	392	481	589	675	777
882800	113	227	417	603	712	729	860
935696	113	225	448	570	676	761	729

표 152

hIRF4 mRNA 수준

	hIRF4 mRNA 수준
PBS	100
792169	127
690890	84
882800	72
935696	58

[0763]

[0764] **실시예 33: Balb/c 마우스에서 hIRF4를 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 내성**

[0765] Balb/c 마우스는 안전성 및 효능 시험에 빈번하게 이용된다. 마우스는 상기 기재된 연구로부터 선택된 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 처리되었고 다양한 혈장 화학 마커의 수준에서 변화에 대하여 평가되었다.

[0766] *처리*

[0767] 4-6 주령 숫컷 Balb/c 마우스의 그룹은 50 mg/kg의 변형된 올리고뉴클레오타이드 (100 mg/kg/주 용량)으로 4주 동안 1주 2회 피하로 주입되었다. 숫컷 Balb/c 마우스의 1 그룹은 PBS로 4주 동안 1주 2회 피하로 주입되었다. 마우스는 마지막 용량 48 시간 후 안락사되었고, 장기 및 혈장은 추가 분석을 위하여 수확되었다.

[0768] *혈장 화학 마커*

[0769] 간 및 신장 기능에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 아미노전이효소, 빌리루빈, 및 BUN의 혈장 수준은 자동화 임상 화학 분석기 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)을 사용하여 측정되었다. 결과는 아래 표에서 제시된다. 변형된 올리고뉴클레오타이드에 대하여 기대된 범위 밖에서 임의의 간 또는 신장 기능 마커의 수준에서 변화를 야기시켰던 변형된 올리고뉴클레오타이드는 추가 연구에서 배제되었다.

표 153

4 주째에 Balb/c 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	37	84	22.9	0.25
609296	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
609343	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
609354	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
609357	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
609391	1799	1362	16.7	0.31
609408	859	507	18.4	0.28
609416	93	114	21.1	0.23
609296	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
609547	982	802	27.3	0.34
609592	53	170	21.2	0.25

표 154

4 주째에 Balb/c 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	35.8	53	21.1	0.25
666431	85.5	120	21.1	0.29
666440	8173	3432	26.2	3.84
666449	150	124	24.9	0.18
666471	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
666475	1989	1607	25.0	0.23
666496	2926	2423	22.4	0.30
666569	3427	3288	23.8	0.23
666575	525	385	24.5	0.21
666582	3543	2893	20.0	0.44
666584	43.3	57	25.4	0.21
666586	2970	2051	23.8	0.26
666587	1057	964	28.1	0.16
666649	4662	3970	23.8	10.99
666683	1363	1657	21.3	0.19

표 155

4 주째에 Balb/c 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)

[0770]

PBS	32	89	24.1	0.29
609555	737	238	25.9	0.15
666772	n.d.	n.d.	n.d.	n.d
666775	n.d.	n.d.	n.d.	n.d
668818	n.d.	n.d.	n.d.	n.d
668849	105	131	24.7	0.12
668850	547	394	27.8	0.11
668902	53	103	21.5	0.18
668934	n.d.	n.d.	n.d.	n.d
668936	2260	3211	24.8	0.13
668937	39	89	23.2	0.14
668947	n.d.	n.d.	n.d.	n.d
668998	102	101	21.7	0.14
668999	625	404	28.9	0.21
669018	198	157	28.1	0.17
669022	33	60	19.9	0.19
669040	176	170	23.2	0.11
669066	589	300	23.8	0.27
669067	n.d.	n.d.	n.d.	n.d
669068	95	137	20.0	0.16
669075	647	400	19.4	0.15

표 156

4 주째에 Balb/c 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	21	77	22.8	0.16
690508	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690509	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690510	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690511	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690512	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690514	595	440	19.3	0.15
690515	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690522	2440	1878	26.6	0.23
690527	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690861	933	752	12.2	0.19
690863	889	798	17.0	0.56
690865	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
690873	1844	1160	16.6	0.28
690875	887	770	16.3	0.16
690877	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

[0771]

690879	887	652	22.2	0.21
690881	442	320	23.0	0.12
690883	1505	901	38.9	0.34
690890	76	64	25.6	0.14
690892	56	126	23.9	0.17
690898	47	120	27.4	0.11
691028	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
691032	588	216	216	0.16
691033	709	451	31.4	0.13

[0772]

[0773] *장기 중량*

[0774] 간, 신장, 및 비장 중량은 연구의 마지막에 측정되었고, 아래 표에서 PBS-처리된 동물에 비교된 퍼센트 변화로서 제시된다. 변형된 올리고뉴클레오타이드에 대하여 기대된 범위 밖에서 장기 중량에서 임의의 변화를 야기시

켰던 변형된 올리고뉴클레오타이드는 추가 연구에서 배제되었다.

표 157

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장
PBS	1.25	0.39	0.11
609296	n.d.	n.d.	n.d.
609343	n.d.	n.d.	n.d.
609354	n.d.	n.d.	n.d.
609357	n.d.	n.d.	n.d.
609391	1.29	0.32	0.23
609408	1.48	0.37	0.14
609416	1.57	0.38	0.14
609296	n.d.	n.d.	n.d.
609547	2.56	0.35	0.55
609592	1.41	0.37	0.13

표 158

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장
PBS	1.30	0.40	0.10
666431	1.21	0.38	0.15
666440	2.38	0.37	0.10
666449	1.39	0.40	0.11
666471	n.d.	n.d.	n.d.
666475	1.49	0.40	0.10
666496	1.66	0.44	0.12
666569	1.09	0.34	0.13
666575	1.33	0.37	0.10
666582	2.03	0.42	0.13
666584	1.34	0.40	0.11
666586	1.36	0.29	0.12
666587	1.77	0.38	0.11
666649	0.81	0.30	0.07
666683	2.05	0.38	0.12

표 159

장기 중량 (g)

화합물 번호	간 (g)	신장 (g)	비장 (g)

[0775]

PBS	1.49	0.43	0.12
609555	1.50	0.36	0.17
666772	n.d.	n.d.	n.d.
666775	n.d.	n.d.	n.d.
668818	n.d.	n.d.	n.d.
668849	1.75	0.41	0.22
668850	1.96	0.41	0.16
668902	1.50	0.39	0.12
668934	n.d.	n.d.	n.d.
668936	1.97	0.33	0.13
668937	1.58	0.41	0.14
668947	n.d.	n.d.	n.d.
668998	1.53	0.38	0.16
668999	1.64	0.38	0.13
669018	1.92	0.41	0.14
669022	1.47	0.41	0.12
669040	1.66	0.44	0.11
669066	1.64	0.39	0.15
669067	1.52	0.38	0.13
669068	n.d.	n.d.	n.d.
669075	1.43	0.36	0.17

표 160

장기 중량 (g)

화합물 번호	간 (g)	신장 (g)	비장 (g)
PBS	0.86	0.29	0.10
690508	n.d.	n.d.	n.d.
690509	n.d.	n.d.	n.d.
690510	n.d.	n.d.	n.d.
690511	n.d.	n.d.	n.d.
690512	n.d.	n.d.	n.d.
690514	1.68	0.28	0.19
690515	n.d.	n.d.	n.d.
690522	1.40	0.26	0.11
690527	n.d.	n.d.	n.d.
690861	1.29	0.27	0.12
690863	1.27	0.27	0.15
690865	n.d.	n.d.	n.d.
690873	1.17	0.28	0.14
690875	1.36	0.28	0.17
690877	n.d.	n.d.	n.d.

[0776]

690879	1.04	0.26	0.14
690881	1.19	0.28	0.13
690883	1.59	0.30	0.10
690890	0.97	0.27	0.13
690892	1.08	0.30	0.17
690898	1.08	0.30	0.15
691028	n.d.	n.d.	n.d.
691032	1.33	0.29	0.1525
691033	1.625	0.3175	0.125

[0777]

[0778] **실시예 34: CD1 마우스에서 hIRF4를 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 내성**

[0779] CD1®마우스 (Charles River, MA)는 안전성 및 효능 시험에 빈번하게 이용된다. 마우스는 상기 기재된 연구로부터 선택된 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 처리되었고 다양한 혈장 화학 마커의 수준에서 변화에 대하여 평가

되었다.

[0780] *처리*

[0781] 4-6 주령 숫컷 CD1 마우스의 그룹은 50 mg/kg의 변형된 올리고뉴클레오타이드 (100 mg/kg/주 용량)으로 4주 동안 1주 2회 피하로 주입되었다. 숫컷 CD1 마우스의 1 그룹은 PBS로 4주 동안 1주 2회 피하로 주입되었다. 마우스는 마지막 용량 48 시간 후 안락사되었고, 장기 및 혈장은 추가 분석을 위하여 수확되었다.

[0782] *혈장 화학 마커*

[0783] 간 및 신장 기능에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 아미노전이효소, 빌리루빈, 및 BUN의 혈장 수준은 자동화 임상 화학 분석기 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)을 사용하여 측정되었다. 결과는 아래 표에서 제시된다. 변형된 올리고뉴클레오타이드에 대하여 기대된 범위 밖에서 임의의 간 또는 신장 기능 마커의 수준에서 변화를 야기시켰던 변형된 올리고뉴클레오타이드는 추가 연구에서 배제되었다.

표 161

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	27	65	19.7	0.19
881413	43	78	19.3	0.18
881442	594	484	23.1	0.24
881449	36	52	19.9	0.24
881450	100	146	20.8	0.18
881506	683	417	8.7	0.18
881517	121	103	22.1	0.16
881581	501	413	23.7	0.27
881610	44	79	18.5	0.19
881658	39	66	16.0	0.17
881659	4924	3485	15.3	5.48
881660	267	176	19.7	0.16
881728	644	389	21.1	0.23
881742	780	443	17.6	0.23
882099	3607	1971	23.1	0.28
882282	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
882305	2688	1379	24.9	0.31
882433	2683	1944	19.5	0.42

표 162

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	23	69	17.0	0.19
881449	34	65	19.2	0.23
881582	206	211	18.6	0.15
881588	902	829	15.2	0.32
881658	334	226	14.0	0.18
881727	1120	748	16.8	0.40
792169	23	43	18.0	0.21

표 163

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	25	41	22.2	0.17

[0784]

935765	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935580	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935805	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935853	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935824	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935581	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935689	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935698	1462	1523	17.5	0.19
935699	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935707	1334	703	17.3	0.21
935679	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935727	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935795	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935898	101	129	20.3	0.18
935782	680	278	19.0	0.20
935878	1805	1128	19.1	0.21
935850	661	492	21.2	0.08
935724	1630	1341	19.9	0.25
935658	53	65	19.5	0.24
935762	106	132	18.0	0.18
935851	513	300	18.0	0.13

표 164

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	19	34	18.6	0.17
935921	708	372	15.5	0.19
935961	1068	754	14.8	0.28
936018	609	358	17.9	0.14
936039	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935708	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
935958	97	117	17.5	0.10
935854	304	205	18.6	0.14
935968	53	70	18.9	0.12
935620	1883	2950	17.2	1.17
935697	1504	763	16.9	0.22
935700	722	480	18.8	0.18
935734	1253	500	17.9	0.17
935857	1270	1233	17.7	0.29
936016	731	571	22.7	0.15
936006	38	47	16.9	0.13

[0785]

936007	131	152	18.1	0.10
935948	192	183	19.5	0.15
935603	193	260	17.0	0.19
935701	426	277	18.0	0.06
935928	69	84	17.4	0.10

표 165

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	23	44	22.5	0.20
969991	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
970013	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
970043	636	610	19.6	0.33
970103	786	512	20.1	0.17
970117	1786	877	22.5	0.29
970139	1011	1244	21.0	1.69
970159	1772	3821	15.7	2.68
970162	470	422	18.0	0.15
970189	353	377	21.0	0.19
970212	1714	1062	22.7	1.00
970524	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
970527	182	181	18.1	0.12

표 166

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	24	99	20.1	0.21
881955	4127	3743	45.7	2.61
882085	53	73	22.3	0.18
882086	2522	2002	25.5	0.43
882087	377	276	23.1	0.15
882175	575	554	9.4	0.68
882177	2666	3030	26.6	4.87
882228	893	1659	19.3	0.22
882398	980	1070	22.1	7.91
882408	46	69	17.9	0.17
882800	70	84	23.4	0.20
969933	383	272	21.7	0.15
969936	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

[0786]

969938	1142	1009	18.1	0.76
970211	301	224	20.1	0.15
970249	1724	2104	20.0	6.21
970545	836	1049	24.8	0.34
970546	1248	1334	23.8	0.31
970547	878	665	18.4	0.53
970548	1607	3352	17.7	4.86
970552	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

표 167

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	T.Bil (mg/dL)
PBS	23	44	19.7	0.22
1012795	143	235	20.9	0.16
1012821	1189	1434	24.6	0.22
1012884	1523	1939	27.0	0.69
1014095	63	71	19.4	0.18
1014393	666	627	19.3	0.25
1014394	117	129	17.8	0.16
1014834	301	190	19.7	0.21
1015716	230	205	18.4	0.17

[0787]

표 168

4 주째에 CD1 마우스 혈장내 혈장 화학 마커

화합물 번호	ALT (U/L)	AST (U/L)	T.Bil (mg/dL)	BUN (mg/dL)	알부민
PBS	21	45	0.190	21.8	2.54
935918	87	91	0.118	18.8	2.07
935696	71	108	0.143	21.7	2.22

[0788]

[0789] *장기 중량*

[0790] 간, 신장, 및 비장 중량은 연구의 마지막에 측정되었고, 아래 표에서 PBS-처리된 동물에 비교된 퍼센트 변화로서 제시된다. 변형된 올리고뉴클레오타이드에 대하여 기대된 범위 밖에서 장기 중량에서 임의의 변화를 야기시켰던 변형된 올리고뉴클레오타이드는 추가 연구에서 배제되었다.

표 169

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장
PBS	2.1	0.56	0.141
881413	2.2	0.57	0.217
881442	2.7	0.52	0.186
881449	2.1	0.47	0.169
881450	2.2	0.50	0.151
881506	2.9	0.62	0.191
881517	2.4	0.48	0.180
881581	2.2	0.51	0.192
881610	1.9	0.53	0.165
881658	2.0	0.54	0.158
881659	1.7	0.43	0.153
881660	1.9	0.52	0.175
881728	2.3	0.48	0.161
881742	1.9	0.48	0.127
882099	2.2	0.47	0.193
882282	n.d.	n.d.	n.d.
882305	2.1	0.52	0.181
882433	2.0	0.54	0.155

표 170

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장
PBS	1.8	0.54	0.111
881449	2.1	0.54	0.146
881582	2.0	0.48	0.177
881588	1.9	0.39	0.171
881658	2.2	0.58	0.188
881727	2.1	0.51	0.201
792169	1.9	0.55	0.128
UTC	2.0	0.69	0.144

표 171

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장

[0791]

PBS	2.0	0.50	0.109
935765	n.d.	n.d.	n.d.
935580	n.d.	n.d.	n.d.
935805	n.d.	n.d.	n.d.
935853	n.d.	n.d.	n.d.
935824	n.d.	n.d.	n.d.
935581	n.d.	n.d.	n.d.
935689	n.d.	n.d.	n.d.
935698	2.4	0.55	0.213
935699	n.d.	n.d.	n.d.
935707	2.3	0.54	0.199
935679	n.d.	n.d.	n.d.
935727	n.d.	n.d.	n.d.
935795	n.d.	n.d.	n.d.
935898	2.2	0.58	0.245
935782	2.9	0.56	0.279
935878	2.7	0.56	0.192
935850	2.8	0.70	0.203
935724	2.6	0.45	0.110
935658	2.0	0.71	0.205
935762	2.3	0.57	0.197
935851	2.4	0.60	0.176

표 172

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장
PBS	1.9	0.52	0.117
935921	2.3	0.51	0.219
935961	2.1	0.53	0.190
936018	2.2	0.41	0.200
936039	n.d.	n.d.	n.d.
935708	n.d.	n.d.	n.d.
935958	2.2	0.47	0.219
935854	2.0	0.44	0.102
935968	2.4	0.58	0.157
935620	3.2	0.57	0.243
935697	2.9	0.56	0.208
935700	2.0	0.49	0.121
935734	2.7	0.55	0.162
935857	1.5	0.34	0.110
936016	2.8	0.57	0.416

[0792]

936006	2.3	0.48	0.136
936007	2.3	0.55	0.149
935948	1.9	0.54	0.166
935603	1.6	0.49	0.125
935701	1.9	0.43	0.144
935928	2.3	0.53	0.155

표 173

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장
PBS	1.8	0.51	0.133
969991	n.d.	n.d.	n.d.
970013	n.d.	n.d.	n.d.
970043	2.3	0.48	0.238
970103	2.2	0.54	0.175
970117	3.2	0.48	0.255
970139	2.7	0.56	0.210
970159	2.7	0.62	0.183
970162	2.2	0.54	0.215
970189	3.1	0.45	0.135
970212	2.3	0.45	0.218
970524	n.d.	n.d.	n.d.
970527	2.4	0.60	0.178

표 174

장기 중량 (g)

화합물 번호	간	신장	비장
PBS	1.7	0.42	0.095
881955	1.8	0.32	0.110
882085	2.0	0.45	0.110
882086	4.9	0.41	0.258
882087	2.4	0.47	0.130
882175	1.4	0.46	0.098
882177	3.6	0.43	0.185
882228	2.8	0.49	0.193
882398	1.7	0.44	0.113
882408	2.0	0.51	0.135
882800	1.9	0.41	0.128
969933	2.2	0.50	0.145

[0793]

969936	n.d.	n.d.	n.d.
969938	1.8	0.45	0.150
970211	2.1	0.40	0.143
970249	3.3	0.65	0.190
970545	2.5	0.44	0.133
970546	0.9	0.28	0.060
970547	2.1	0.50	0.243
970548	2.8	0.52	0.260
970552	n.d.	n.d.	n.d.

표 175

장기 중량 (g)

화합물	간	신장	비장
PBS	1.78	0.56	0.115
935918	2.44	0.62	0.167
935696	2.20	0.61	0.352

[0794]

[0795] **실시예 35: 스프라그-돌리 랫트에서 hIRF4를 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 내성**

[0796] 스프라그-돌리 랫트는 안전성 및 효능 평가를 위하여 사용된 다목적 모델이다. 랫트는 상기 실시예에서 기재된 연구로부터 변형된 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 처리되었고 다양한 혈장 화학 마커의 수준에서 변화에 대하여 평가되었다.

[0797] *처리*

[0798] 숫컷 스프라그-돌리 랫트는 12-시간 명/암 사이클에서 유지되었고 Purina 정상 랫트 음식, 다이어트 5001로 선택적으로 공급되었다. 4스프라그-돌리 랫트의 그룹 각각은 50 mg/kg의 ISIS 올리고뉴클레오타이드 (50 mg/kg 매주 용량)으로 6주 동안 1주 1회 피하로 주입되었다. 마지막 용량 48 시간 후, 랫트는 안락사되었고 장기 및 혈장은 추가 분석을 위하여 수확되었다.

[0799] *간 및 신장 기능*

[0800] 간 기능에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 아미노전이효소의 혈장 수준은 자동화 임상 화학 분석기 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)을 사용하여 측정되었다. ALT (알라닌 아미노전이효소), AST (아스파르테이트 아미노전이효소), 혈액 요소 질소 (BUN), 및 T. 빌리루빈의 혈장 수준은 측정되었고 결과는 아래 표에서 제시된다. 빌리루빈의 혈장 수준은 동일한 임상 화학 분석기를 사용하여 또한 측정되었고 결과는 아래 표에서 또한 제시된다. 값들은 PBS-처리된 동물에 정규화된 % 변화를 나타낸다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대하여 기대된 범위 밖에서 간 기능의 임의의 마커의 수준에서 변화를 야기시켰던 변형된 올리고뉴클레오타이드는 추가 연구에서 배제되었다.

표 176

스프라그-돌리 랫트에서 간 기능 마커

화합물 번호	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	T.Bil (mg/dL)	BUN (mg/dL)	알부민 (g/dL)
PBS	47	67	0.14	16.4	3.92
690898	41	73	0.17	20.7	3.19
881413	42	61	0.18	18.1	3.66
881449	47	67	0.26	19.7	3.77
935658	47	55	0.16	17.4	3.80
935696	41	70	0.18	16.9	3.55
935898	72	81	0.19	18.0	4.23
935928	189	188	0.19	19.7	3.59
935968	39	85	0.21	17.2	3.61
936006	40	55	0.14	14.3	3.97

표 177

스프라그-돌리 랫트에서 간 기능 마커

화합물 번호	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	T.Bil (mg/dL)	BUN (mg/dL)	알부민 (g/dL)
PBS	34	58	0.09	15.7	2.20
690890	32	70	0.16	20.1	2.39
690892	42	77	0.15	18.5	1.82
882085	68	73	0.09	47.1	1.36
882800	40	100	0.16	20.2	2.30
970527	45	80	0.12	19.8	2.09

표 178

스프라그-돌리 랫트에서 간 기능 마커

화합물 번호	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	T.Bil (mg/dL)	BUN (mg/dL)	알부민 (g/dL)
PBS	41	70	0.14	14.4	3.60
882408	38	68	0.15	17.0	2.80
1012795	25	70	0.09	22.3	2.47
1014095	37	101	0.12	20.3	2.41
1014393	41	70	0.09	20.3	2.28
1014394	32	74	0.08	21.1	2.53
1014834	34	68	0.10	14.2	3.04

표 179

스프라그-돌리 랫트에서 간 기능 마커

화합물 번호	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	T.Bil (mg/dL)	BUN (mg/dL)	알부민 (g/dL)
PBS	55	51	0.15	17.1	3.04
935762	35	53	0.14	18.7	2.63
935918	31	55	0.15	19.7	2.60

[0801]

[0802] *혈액학 검정*

[0803] 모든 랫트 그룹으로부터 수득된 혈액은 다양한 혈액 세포, 예컨대 WBC, RBC, 및 총 헤모글로빈 함량의 측정, 뿐만 아니라 Antech Diagnostics for hematocrit (HCT) 측정 및 분석으로 보내졌다. 결과는 아래 표에서 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대하여 기대된 범위 밖에서 임의의 혈액학 마커의 수준에서 변화를 야기시켰던 변형된 올리고뉴클레오타이드는 추가 연구에서 배제되었다.

표 180

스프라그-돌리 랫트에서의 혈액학 마커

화합물 번호	WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	LYM (/μL)	MON (/μL)	EOS (/μL)	BAS (/μL)	PLT (K/μL)	레틱 (K/μL)
PBS	10.38	8.15	14.80	43.9	8711	357	68.3	12.3	868	252
690898	17.83	6.46	12.27	37.1	15745	1109	75.0	145.0	214	201
881413	7.08	6.71	12.55	36.6	6342	286	44.3	15.3	523	152
881449	6.68	7.53	13.60	39.8	5414	396	153.0	27.5	583	133
935658	9.73	7.97	14.53	42.4	8250	777	19.7	70.0	685	138
935696	7.80	7.33	13.10	38.6	6354	645	48.8	23.0	480	97
935898	7.75	8.64	15.20	43.3	6248	529	29.3	26.8	712	114
935928	13.15	7.36	13.23	40.1	7231	1177	8.5	90.3	476	160
935968	6.15	6.17	11.28	33.7	5292	436	8.0	68.8	462	178
936006	7.28	8.07	14.45	42.7	5875	729	20.3	57.3	621	220

표 181

스프라그-돌리 랫트에서의 혈액학 마커

화합물 번호	WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	LYM (/μL)	MON (/μL)	EOS (/μL)	BAS (/μL)	PLT (K/μL)	레틱 (K/μL)
PBS	4.35	5.18	9.68	29.4	3546	116	102.8	10.5	292	136
690890	4.75	4.84	8.98	27.4	3844	325	25.3	55.0	190	113
690892	4.70	5.46	10.65	31.4	3917	276	42.3	34.5	184	120
882085	7.18	5.18	9.43	29.2	5159	758	73.0	24.5	352	122
882800	5.10	5.08	9.13	27.9	4190	479	46.0	40.3	165	157
970527	9.60	6.10	10.88	32.4	7990	846	28.3	50.8	249	123

표 182

스프라그-돌리 랫트에서의 혈액학 마커

화합물 번호	WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	LYM (/μL)	MON (/μL)	EOS (/μL)	BAS (/μL)	PLT (K/μL)	레틱 (K/μL)
PBS	9.35	7.81	14.28	46.6	7820	330	208.3	11.3	344	214
882408	13.25	9.46	16.73	52.0	8387	1020	35.3	29.3	407	163
1012795	15.20	4.86	10.03	33.6	11767	1996	28.5	12.8	149	304
1014095	18.55	6.93	12.35	41.4	11958	1500	95.0	22.3	727	281
1014393	21.90	7.25	13.08	41.8	17709	2038	50.5	156.3	491	123
1014394	23.55	7.21	13.58	43.3	19656	2121	31.8	67.5	270	207
1014834	14.43	7.97	14.65	45.9	12543	1009	42.3	180.0	395	182

[0804]

표 183

스프라그-돌리 랫트에서의 혈액학 마커

화합물 번호	WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	LYM (/μL)	MON (/μL)	EOS (/μL)	BAS (/μL)	PLT (K/μL)	레틱 (K/μL)
PBS	11.13	9.45	16.70	52.8	9156	686	103	8.0	82	238
935762	14.53	7.72	13.43	42.4	13586	510	0	29.3	92	232
935918	9.25	7.08	12.50	40.5	8509	456	51	5.0	92	286

[0805]

[0806] *장기 중량*

[0807] 간, 심장, 비장 및 신장 중량은 연구의 마지막에 측정되었고, 아래 표에서 제시된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대하여 기대된 범위 밖에서 장기 중량에서 임의의 변화를 야기시켰던 변형된 올리고뉴클레오타이드는 추가 연구에서 배제되었다.

표 184

장기 중량 (g)

화합물 번호	간 (g)	신장 (g)	비장 (g)
PBS	15.8	2.91	0.90
690898	16.9	3.18	3.65
881413	15.0	2.83	1.32
881449	15.4	3.07	1.19
935658	13.8	2.40	1.33
935696	12.6	2.60	1.22
935898	12.0	2.44	1.07
935928	16.8	3.23	1.94
935968	14.9	2.85	1.56
936006	14.2	2.75	1.59

[0808]

표 185

장기 중량 (g)

화합물 번호	간 (g)	신장 (g)	비장 (g)
PBS	15.2	3.38	0.72
690890	15.8	3.17	1.62
690892	15.2	3.27	1.72
882085	12.5	3.78	1.41
882800	17.0	3.46	3.24
970527	14.0	3.72	1.94

표 186

장기 중량 (g)

화합물 번호	간 (g)	신장 (g)	비장 (g)
PBS	18.6	3.70	0.92
882408	15.1	3.60	1.51
1012795	18.9	3.70	4.06
1014095	18.2	3.63	3.05
1014393	15.9	3.98	2.30
1014394	18.3	4.41	2.79
1014834	14.4	3.35	5.01

표 187

장기 중량 (g)

화합물 번호	간 (g)	신장 (g)	비장 (g)
PBS	14.6	3.20	0.88
935762	16.1	3.43	1.73
935918	18.7	3.89	2.01

[0809]

[0810] **실시예 36: 비-인간 영장류에서 변형된 올리고뉴클레오타이드의 내성**

[0811] 상기 기재된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 비-인간 영장류에서의 효력에 대하여 추가로 평가되었다.

[0812] *처리*

[0813] 숫컷 사이노몰구스 원숭이는 4마리의 비-인간 영장류 (NHP) 각각의 그룹으로 분할되었다. 그룹들은 1, 3, 5, 및 7 일째에 피하 주사로 변형된 올리고뉴클레오타이드의 40mg/kg의 용량, 및 그 다음 6주 동안 1회/주로 받았다. NHP의 1 그룹은 PBS의 용량을 받았다. PBS-주입된 그룹은 올리고뉴클레오타이드-처리된 그룹이 비교된 대조군 그룹으로서 기능하였다. 6주 후, NHP는 희생되었고 조직은 분석을 위하여 수집되었다.

[0814] *내성*

[0815] 간 및 신장 기능에서 이들 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 혈액, 혈장, 혈청 및 소변의 샘플은 44 일째에 모든 연구 그룹으로부터 수집되었다. 혈액 샘플은, 투약 48 시간 후, 대퇴부 정맥천자를 통해 수집되었다. 원숭이는 채혈에 앞서 밤새 절식되었다. 대략 1.5 mL의 혈액은 혈청 분리용 항응고제 없이 튜브 속으로 각 동물로부터 수집되었다. 다양한 마커의 수준은 자동화 임상 화학 분석기 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)을 사용하여 측정되었다. 총 요 단백질 및 소변 크레아티닌 수준은 측정되었고, 총 요 단

백질 대 크레아티닌의 비 (P/C 비)는 결정되었다.

[0816] 간 기능에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 아미노전이효소 (ALT, AST), 알부민 (Alb) 및 총 빌리루빈 ("T.Bil")의 혈장 농도는 측정되었다. 신장 기능에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효과를 평가하기 위해, 혈액 요소 질소 (BUN) 및 크레아티닌 (Cre)의 혈장 농도는 측정되었다. 알부민 (Alb), 크레아티닌 (Cre) 및 총 요 단백질 (마이크로 총 단백질 (MTP))의 소변 수준은 측정되었고, 총 요 단백질 대 크레아티닌의 비 (P/C 비)는 결정되었다.

[0817] 사이노몰구스 원숭이에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드의 임의의 염증성 효과를 평가하기 위해, 간에서 합성되는 그리고 염증의 마커로서 기능하는, C-반응성 단백질 (CRP)은 44 일째에 측정되었다. 이를 위하여, 혈액 샘플은 절식된 원숭이로부터 취득되었고, 튜브는 실온에서 최소 90 분 동안 유지되었고, 3,000 rpm으로 10 분 동안 실온에서 원심분리되어 혈청을 수득하였다. 결과는 아래 표에서 제시되고 인간 IRF4를 표적화하는 대부분의 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 사이노몰구스 원숭이에서 양호하게 용인되었다는 것을 나타낸다. ION 935918 및 935968은 양호하게 용인되었다.

표 188

혈청 및 소변 임상 화학

ISIS 번호	혈청 (일 44)								소변 (일 42)		
	C3 mg/dL	ALT U/L	AST U/L	Alb g/dL	BUN mg/dL	CRP mg/L	Cre mg/dL	T.bil mg/dL	Alb g/dL	Cre mg/dL	P/C 비
PBS	120.73	48.00	69.10	4.35	25.60	1.66	0.858	0.29	0.35	55.0	0.00
690890	71.20	50.18	75.20	3.66	26.10	9.52	0.988	0.23	0.53	56.2	0.04
935658	95.90	42.33	81.85	3.99	21.70	4.53	0.808	0.29	0.68	39.0	0.12
935696	88.58	48.32	62.78	4.03	26.06	6.55	0.780	0.26	0.18	36.6	0.04
935762	100.10	47.58	52.63	3.91	24.98	6.88	0.76	0.25	0.03	37.9	0.01
935918	94.45	49.45	79.20	4.05	29.85	4.65	0.90	0.24	0.12	60.2	0.01
935968	108.83	54.45	83.33	4.10	28.68	6.65	0.813	0.23	0.10	38.8	0.07
882800	100.83	46.55	61.80	4.00	24.10	2.53	0.818	0.22	0.36	34.9	0.14
1012795	82.05	37.08	51.40	3.05	27.45	21.28	0.763	0.20	0.50	55.0	0.10
1014095	85.83	38.15	46.85	2.81	15.10	11.16	0.593	0.15	0.03	43.9	0.07
1014834	89.13	54.73	75.28	3.88	23.65	7.03	0.978	0.25	0.14	75.9	0.05

표 189

체중

화합물 번호	1 일째 체중 (g)	42 일째 체중 (g)
PBS	2521	2594
690890	2508	2514
935658	2499	2557
935696	2412	2511
935762	2473	2653
935918	2483	2657
935968	2605	2798
882800	2577	2676
1012795	2623	2577
1014095	2567	2719
1014834	2556	2685

[0818]

[0819] *RNA 분석*

[0820] RNA는 이전의 실시예에서처럼 IRF4의 mRNA 발현의 실시간 PCR 분석을 위하여 다양한 조직으로부터 추출되었다. 결과는, NHP 사이클로필린 A로 정규화된, PBS 대조군에 비하여, mRNA의 퍼센트 변화로서 제시된다. 아래 표에서 나타난 바와 같이, 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의한 치료는 치료 그룹의 일부와 PBS 대조군의 비교에서 IRF4 mRNA의 감소를 초래하였다.

표 190

사이노몰구스 IRF4의 % 억제

화합물 번호	골수	PBMC	비장
PBS	100	100	100
690890*	98	119	205
935658*	174	170	200
935696*	71	80	125
935762*	112	90	129
935918*	98	41	192
935968*	129	49	131
882800***	107	75	133
1012795*	97	95	151
1014095***	80	80	188
1014834*	139	180	192

[0821]

[0822] *화합물은 사이노몰구스 원숭이 IRF4에 대해 1개의 미스매치를 갖고; ***화합물은 사이노몰구스 원숭이 IRF4에 대해 3개의 미스매치를 갖는다.

[0823] **실시예 37: 점도**

[0824] 변형된 올리고뉴클레오타이드 용액의 점도는 측정되었다. 935918의 점도는 매주 피하 주사와 양립가능하고, 935918 및 935968 둘 모두의 점도는 IV 투약과 양립가능하다.

표 191

점도

화합물 번호	중량 기준 용량 (mg/mL)	점도 (cP)
690890	300	16.14
935658	300	48.79
935696	300	120.2
935762	300	11.39
935918	100	2.12
935968	300	53.76
882800	100	3.4

[0825]

서 열 목 록

<110> Ionis Pharmaceuticals, Inc.

<120> MODULATORS OF IRF4 EXPRESSION

<130> BIOL0332WO

<150> 62/637,981

<151> 2018-03-02

<160> 3400

<170> KoPatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 5332

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

acctcgcact ctcagtttca ccgctcgatc ttgggaccca ccgctgccct cagctccgag 60

tccagggcga gtgcagagca gagcgggcgg aggaccccgg gcgcgggcgc ggacggcacg 120

cggggcatga acctggaggg cggcggccga ggcggagagt tcggcatgag cgcggtgagc 180

tgcggcaacg ggaagctccg ccagtggctg atcgaccaga tcgacagcgg caagtacccc 240

gggctggtgt gggagaacga ggagaagagc atcttccgca tcccctggaa gcacgcgggc 300

aagcaggact acaaccgcga ggaggacgcc gcgctcttca aggcttgggc actgtttaaa 360

ggaaagttcc gagaaggcat cgacaagccg gaccctccca cctggaagac gcgcctgcgg 420

tgcgctttga acaagagcaa tgactttgag gaactggttg agcggagcca gctggacatc 480

tcagacccgt acaaagtgta caggattgtt cctgagggag ccaaaaaagg agccaagcag 540

ctcaccctgg aggacccgca gatgtccatg agccaccccc acaccatgac aacgccttac 600

ccttcgctcc cagcccagca ggttcacaac tacatgatgc cacccctcga ccgaagctgg 660

agggactacg tcccggatca gccacacccg gaaatcccgt accaatgtcc catgacgttt 720

ggaccccgcg gccaccactg gcaaggccca gcttgtgaaa atggttgcca ggtgacagga 780

acctttttatg cttgtgcccc acctgagtcc caggctcccg gagtccccac agagccaagc 840

ataaggtctg ccgaagcctt ggcgttctca gactgccggc tgcacatctg cctgtactac 900

cgggaaatcc tcgtgaagga gctgaccacg tccagccccg agggctgccg gatctcccat 960

ggacatacgt atgacgccag caacctggac caggtcctgt tcccctaccc agaggacaat 1020

ggccagagga aaaacattga gaagctgctg agccacctgg agaggggcgt ggtcctctgg 1080

atggcccccg acgggctcta tgcgaaaaga ctgtgccaga gcaggatcta ctgggacggg 1140

cccctggcgc tgtgcaacga ccggcccaac aaactggaga gagaccagac ctgcaagctc 1200

tttgacacac agcagttctt gtcagagctg caagcgtttg ctcaccacgg ccgctccctg 1260

ccaagattcc aggtgactct atgctttgga gaggagtttc cagaccctca gaggcaaaga 1320

aagctcatca cagctcacgt agaacctctg ctagccagac aactatatta ttttgctcaa 1380

caaaacagtg gacatttcct gaggggctac gatttaccag aacacatcag caatccagaa 1440

gattaccaca gatctatccg ccattcctct attcaagaat gaaaaatgtc aagatgagtg 1500

gttttctttt tccttttttt ttttttttt ttgatacggg gatacggggt cttgctctgt 1560

ctcccaggct ggagtgcagt gacacaatct cagctcactg tgacctccgc ctcctgggtt 1620

caagagactc tcctgcctca gcctccctgg tagctgggat tacaggtgtg agccactgca 1680

cccacccaag acaagtgatt ttcattgtaa atatttgact ttagtgaaag cgtccaattg 1740

actgccctct tactgttttg aggaattcag aagtggagat ttcagttcag cggttgagga 1800

gaattgcggc gagacaagca tggaaaatca gtgacatctg attggcagat gagcttattt 1860

caaaaggaag ggtggctttg catttcttgt gttctgtaga ctgccatcat tgatgatcac 1920
tgtgaaaatt gaccaagtga tgtgtttaca tttactgaaa tgcgctcttt aatttgttgt 1980
agattaggtc ttgctggaag acagagaaaa cttgcctttc agtattgaca ctgactagag 2040
tgatgactgc ttgtaggtat gtctgtgcca tttctcaggg aagtaagatg taaattgaag 2100
aagcctcaca cgtaaaagaa atgtattaat gtatgtagga gctgcagttc ttgtggaaga 2160
cacttgctga gtgaaggaaa tgaatctttg actgaagccg tgcctgtagc cttggggagg 2220
cccatccccc acctgccagc ggtttcctgg tgtgggtccc tctgccccgc cctccttccc 2280

attggctttc tctccttggc ctttcctgga agccagttag taaacttcct attttcttga 2340
gtcaaaaaac atgagcgcta ctcttggatg ggacattttt gtctgtccta caatctagta 2400
atgtctaagt aatggttaag ttttcttgtt tctgcatctt tttgaccctc attctttaga 2460
gatgctaaaa ttcttcgcat aaagaagaag aaattaagga acataaatct taatacttga 2520
actgttgccc ttctgtccaa gtacttaact atctgttccc ttcctctgtg ccacgctcct 2580
ctgtttgttt ggctgtccag cgatcagcca tggcgacact aaaggaggag gagccgggga 2640
ctcccaggct ggagagcact gccaggaccc accactggaa gcaggatgga gctgactacg 2700

gaactgcaca ctcagtgggc tgtttctgct tatttcatct gttctatgct tcctcgtgcc 2760
aattatagtt tgacagggcc ttaaaattac ttggcttttt ccaaatgctt ctatttatag 2820
aatcccaaag acctccactt gcttaagtat acctatcact tacatttttg tggttttgag 2880
aaagtacagc agtagactgg ggcgtcacct ccaggccgtt tctcatacta caggatattt 2940
actattactc ccaggatcag cagaagattg cgtagctctc aaatgtgtgt tcctgctttt 3000
ctaatggata ttttaaattc attcaacaag cacctagtaa gtgcctgctg tatccctaca 3060
ttacacagtt cagcctttat caagcttagt gagcagtgag cactgaaaca ttatttttta 3120

atgtttaaaa agtttctaat attaaagtca gaatattaat acaattaata ttaatattaa 3180
ctacagaaaa gacaaacagt agagaacagc aaaaaaataa aaaggatctc ctttttccc 3240
agcccaaatt ctcctctcta aaagtgtcca caagaagggg tgtttattct tccaacacat 3300
ttcacttttc tgtaaatata cataaactta aaaagaaaac ctcatggagt catcttgcac 3360
acactttcat gcagtgctct ttgtagctaa cagtgaagat ttacctcgtt ctgctcagag 3420
gccttgctgt ggagctccac tgccatgtac ccagtagggt ttgacatttc attagccatg 3480
caacatggat atgtattggg cagcagactg tgtttcgtga actgcagtga tgtatacatc 3540

ttatagatgc aaagtatttt ggggtatatt atcctaaggg aagataaaga tgatattaag 3600

aactgctgtt tcacggggcc cttacctgtg accctctttg ctgaagaata tttaacccca 3660

cacagcactt caaagaagct gtcttggaag tctgtctcag gagcaccctg tcttcttaat 3720

tctccaagcg gatgctccat ttcaattgct ttgtgacttc ttcttctttg ttttttaaa 3780

tattatgctg ctttaacagt ggagctgaat tttctggaaa atgcttcttg gctggggcca 3840

ctacctcctt tcctatcttt acatctatgt gtatgttgac tttttaaaat tctgagtgat 3900

ccagggtatg acctagggaa tgaactagct atgaaatact cagggttagg aatcctagca 3960

cttgtctcag gactctgaaa aggaacggct tcctcattcc ttgtcttgat aaagtggaat 4020

tggcaaacta gaatttagtt tgtactcagt ggacagtgct gttgaagatt tgaggacttg 4080

ttaaagagca ctgggtcata tggaaaaaat gtatgtgtct cccaggtgca tttcttggtt 4140

tatgtcttgt tcttgagatt ttgtatattt aggaaaacct caagcagtaa ttaatatctc 4200

ctggaacact atagagaacc aagtgaccga ctcatttaca actgaaacct aggaagcccc 4260

tgagtcctga gcgaaaacag gagagttagt cgccctacag aaaacccagc tagactattg 4320

ggtatgaact aaaaagagac tgtgccatgg tgagaaaaat gtaaaatcct acagtgaaat 4380

gagcagccct tacagtattg ttaccaccaa gggcaggtag gtattagtgt ttgaaaaagc 4440

tggtctttga gcgagggcat aaatacagct agccccaggg gtggaacaac tctgggagtc 4500

ttgggtactc gcacctcttg gctttgttga tgctccgcca ggaaggccac ttgtgtgtgc 4560

gtgtcagtta ctttttttagt aacaattcag atccagtgta aacttccgtt cattgctctc 4620

cagtcacatg cccccacttc cccacaggtg aaagtttttc tgaaagtgtt gggattggtt 4680

aaggtcttta tttgtattac gtatctcccc aagtcctctg tggccagctg catctgtctg 4740

aatggtgcgt gaaggctctc agaccttaca caccattttg taagttatgt tttacatgcc 4800

ccgtttttga gactgatctc gatgcaggtg gatctccttg agatcctgat agcctgttac 4860

aggaatgaag taaaggtcag ttttttttttg tattgatttt cacagctttg aggaacatgc 4920

ataagaaatg tagctgaagt agaggggacg tgagagaagg gccaggccgg caggccaacc 4980

ctcctccaat ggaaattccc gtgttgcttc aaactgagac agatgggact taacaggcaa 5040

tggggtccac ttccccctct tcagcatccc ccgtacccca ctttctgctg aaagaactgc 5100

cagcaggtag gaccccagag gcccccaaat gaaagcttga atttccccta ctggctctgc 5160

gttttgctga gatctgtagg aaaggatgct tcacaaactg aggtagataa tgctatgctg 5220

tcgttggtat acatcatgaa tttttatgta aattgctctg caaagcaaat tgatatgttt 5280

gataaattta tgtttttagg taaataaaaa cttttaaaaa tttgttaaaa aa 5332

<210> 2

<211> 26001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tctctggtat aagtagctta gaaggttaga ttttttttt ccagaggatt aaacattcga 60

gaagagtggc taagaggcag caccaggttt ctctcatttc ctcaaagaga atttagcctt 120

gtgaagaaga ataaagtgaa ggtcaatggt tagatccatg gcttaaaaat aaaatgcagc 180

tttccttact ctgaatttac cataaccaaa aaggccacga ggcagccatt aatgatccta 240

agttgcaaca gaaagaaaaa aacacctact tagggttaaa cgaggattca gtggtcactt 300

gccgccggcc tccacttcac aggggcggag gatgaggcca gggaagactt tcttacccac 360

actgacctga ccagagatga aactccccct cctatgacag cctgcactca gaggctgatt 420

ctgaaatagt catgccaaat gcagccaatc cctgtgtaca aggagaaaaa atagttcctc 480

agagctgtgt ccttgggcca gccatctgga cctctcacaa tctctttcgt tctccctaca 540

cttgggctga atcccgcctt ccttgcctgc caggtttggt ttgggggcca aatgagtgaa 600

agtccgtgag ataccctaa gtattgaagt gcgtagtaaa tgataatagc cctgatttgt 660

tgaacatgat gatgtgccag gcattgcgca aagcatcatt tcatcatcac aacaaacact 720

gctgggaggc agggacaccc ccaccctcct tgtacaccca gaagtaggac tttggttaaa 780

tggctctccc aaggcctcac agccttaaaa actcaagcac ttatttaatc cccaatgata 840

ctacctttg gccatgcaat gtgtcatggc cagtaattag atttgcaaac acatataacc 900

aaagaggatt agaagagaca tatattctat ataaattaca tgaaaatagc actttcagta 960

ttttcctgat tttttctggt aattaaaaat gattgccctt tatatttctt tatggataca 1020

gttgcattgt ttttagccaa ttgtagcccc ccccttaaa gagtgaatta gtgggaaaat 1080

agtgttatcc aagattttaa gaatctagtg tgtgtgtttg tgtgtgtagg atgggttttt 1140

ctgaaatatt ttacttgcat gtgaatgtat aattttaaag attggctttt aaaatactga 1200

attgaggtaa attcagcttt tcttgcagac tctttacgat aaatgtgaaa ttgaaaatgg 1260

aaatgctcca ttcagatggt gtgccgacta caacctcaac atacggataa ttcactaaat 1320

aagtaacttc ctcgtggaat atcacggtca gcctttgttt tgggtacaca ttcaatgaac 1380

tggtttccta ttagtttctg cttgtcaaca agttgtgtca tttactgata aatatccagc 1440

cttttactaa ggaataccga ttttctcaag tctcagtgtg tggaggggggt gggagtttgg 1500

tggggaagct tttcaatttg agaacctttg ccgtttttg tttcaatcgt gactaagata 1560

taaaagtcct tggtcaccac tgccagctgc tacctgttca ctgcctccct gacgggtaat 1620

gaggccatcc ggagttttag tgattaaaat gttttattac ttgtattcac atcatcatta 1680

agaaaaataa cttctagtgg atcaatatgg caaatgagta aaccagaaga tggcgttgaa 1740

gattagcaat tacatttaaa aacaaggtag tggtgtgaag gctcagagtt tcacacaacg 1800

actgttgttc tgaactaaaa gcagaggatg tggatgagtg aggggagggt atgttgaaaa 1860

tgactaaacc cggtgcagag gacacgtata cgaaagtgca aaaagctctc atttgccatt 1920

ttttgtcctc agcaaactcc tctctggtat gtttgtgaac gtttgaggga aaggtaacac 1980

tgattaaaat ataatgcaac aagaaggcaa cgatctttgc tttgttcact gatgtgttcc 2040

aagtgcctag gacggttcct gacaagtagc aggtgctcaa aatacatttg tcaagtgaat 2100

aaatctgtga aaggaaagga agaaaaacag gttgtgacca gaacttttg tgaacaaaac 2160

cctgttgttt attacataga ctttggtaat ggaaaactta cttgggtgaa ataaaaaatg 2220

gcatcctgtt aatttctgag aacgtctgtt ggttttagga aaagcatacc tatccatacc 2280

tcactacctg ttttgctcta gcctaaacat agattcttct ttggttagga gacattgacc 2340

caatatataa gattaaaaca aaaactgaga aataagtgaa atcaaaagct tttcaaaagt 2400

tgcaggttga cctacggtgg tggtggtcta aaatcatata gaaaccagag atctgatggt 2460

ttacctgaaa atgcgaagta aatgcacata ctcagcatct cagacgatcg aaagctcaac 2520

gggtgaaagc tcaggggttt aattttgcga ttaaggacat cttggaaaag tatgtaaaat 2580

ccctggtcca cttaagtatt attcctattt tgggctttta tttatttatt ttgagatgga 2640

gtcttgctct gtcgcccacc tcggctcact gcaacttcag cctcccgggt tcaagcgatt 2700

ctcgtggctc gtcctctcaa gtagctgggg ccacgcccgg ctaatttttg tatttttagt 2760

agagatgggg tttcaccgtg ttggccaggc tggtctcgaa ctcctgacct caggcgatcc 2820

accgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcttga gccacagcgc ctggcctatt 2880

ttgggctttt ataccccact ggtaaactgc tttcctccag gttgaggtta aaacgacatc 2940

attttaaggt gaactgaagt ctggaagtga ttaagcactt ggatccttag ggagcctctc 3000

cccgccccca tctctttcat gctaagataa ttaaaacttc ggggccgggg cattgtctga 3060

gtcacttcaa ttcaccagcc taatagatgc aaaaggatgt aagcatgtca gacacgcaga 3120

gacagtattt gaatcaagct taatagctca agggagctgg gccatttcct attttctttt 3180

tagtgagtgc gatgttctct aaacaccgcg gagaggcagg gttcccggtg atggccttgc 3240

cgagggtgct cccgcaacct ccacctccag ttctctttgg accattcctc cgtcttccgt 3300

tacacgctct gcaaagcgaa gtccccttcg caccagattc ccgctactac acgcccccca 3360

tttcccgccc tggccacatc gctgcagttt agtgattgac tggcctcctg aggtcctggc 3420

gcaaaggcga gattcgcatt tcgcacctcg cccttcgcgg gaaacggccc cagtgacagt 3480

ccccgaagcg gcgcgcgccc ggctggaggt gcgctctccg ggcgcggcgc gcggagggtc 3540

gccaagggcg cgggaacccc accccggccg cggcagcccc cagccttcac gccggccctg 3600

aggctcgccc gcccggccgg ccccggctct cggcttgcaa agtccctctc cccagtccaa 3660

ccccccggccc ccacaggcct cggcgccccg ccccgcccca ggccccgccc cagagagttc 3720

tataaagttc ctctttccca cctcgcactc tcagtttcac cgctcgatct tgggacccac 3780

cgctgccctc agctccgagt ccagggcgag gtaagggctg gagtcgggca ggaggagggg 3840

tgtgaggctg ataccagaga ggacccggag cgcgaaccag aggttcgacc tccagggcag 3900

cgcagggtac cccggcttcg gagcgggaag ggagcgcgcc ccgtcctgga gctccgactc 3960

ccaccccatc tgcgctgagc cggaggcgct ggtttgggct ccaaggcccg cctccttggc 4020

tctgcccgag cctccccgcc tgccctccgc gctcctgcga cggggtcgcc acaagctgga 4080

cgggatgagc taaccggact gtcggggccc caggagtggc tgaggcgggg ccgtccaagg 4140

cacccacaca agacggcaca actgcctgcg agaaacaggc ccggccctgt ggaccccaat 4200

ccgaggctcc ttcccctgct cttcgttcct aaggggccca agctcacggc ggcctccggc 4260

gcggtgctca cccgctggcg caggaggagg aggagctcca catttgggtc gctccgagcc 4320

ttgcgtgcgg tggcctagcc ggcctggcgc ggtccctgcc tcccaggctc cgcagctgtc 4380

gtcgccctct cccgcgccct ccccgcctcc gctctcccgg gcctgctccg gggtccggcg 4440

gacgctctgc gcgcggaatc ccccgtactg gggctgcagc ccccgcgtct gcgccacttg 4500

tcgtttgcag agcccactta gtgcgcgcta gctgggcagg gataggggtc ctattcgggg 4560

cgaagggtct ggatgcgagc agagaaagcg gagggtggag gaacccgggg ctgcgcccct 4620

ggaacgcccg gccgcaggcg aggtcctccg cgcgtggagg ccgccagggg agtggaaact 4680

gacagagtcg cggggaaggg gcgagaagcg ggttgggagt gagcgaaggc aagcgagagc 4740

tgcgagtgag tgcggaagga gggccaggag gggtggcggc tgggtgggga gagagggtgc 4800

aagacgagcg gcgcgtgtcg ggagcctttg ggctgcgggt gcgttacagg agagcaggcg 4860

ggtaggagcc ttcgcggggg ccgagctcgg aaggcggacg gctgtgcccg cccaggggat 4920

gcgcccgggc cggccgcgaa ggtgccttct tccgggggcc cggacgaccc tgacacggca 4980

cgcgcgcgct tcgcagcctc aaagactccg gggcctcgtg gtcactggcg caggggatcg 5040

gggcggggtg cccggagtgc ggtgcctcgt ggctgaaggg cagctcttct ccccgcagtg 5100

cagagcagag cgggcggagg accccgggcg cgggcgcgga cggcacgcgg ggcatgaacc 5160

tggagggcgg cggccgaggc ggagagttcg gcatgagcgc ggtgagctgc ggcaacggga 5220

agctccgcca gtggctgatc gaccagatcg acagcggcaa gtaccccggg ctggtgtggg 5280

agaacgagga gaagagcatc ttccgcatcc cctggaagca cgcgggcaag caggactaca 5340
accgcgagga ggacgccgcg ctcttcaagg tctccggcct cgggagccgg cgggggcgcg 5400
ccggggaggg cccagagaca gagcccgggg tccccggcgc cgcctccgag gcgagcccag 5460
gggaccgcgc ggggcggacg ggcgggcggc ggaggcatca ggtggcgtcg ccggagccgc 5520
aggaggagga aaggaggcct cggctctcag cgggaccgcg ggggccggga gccgggtcct 5580
gggcgcgtgg aggctgcagg gaaaccgctg aaggcccggc cgggcccggg gaagggcggc 5640
caaaggcttg aggggttttg cgcgttcgtc cgtgcgttct cgtttccacg caagcctccc 5700

gcccttcctc cgggctcccg tctgccgcct ccgtccgtgg gtccccctcg ccctctccgt 5760
gcgtccgcgc ctgtgccggc ggctgttttc gtctctcacc gcgtctctgt ttctcttttc 5820
gctgcttttc tctctgagtc tctctctctc catgtttttc ctgaggtcag cctctcttct 5880
cgctcctgct agctctctgc gggtactccc acctctgtct ttctctttgt gtgtctctgt 5940
ctctctcttt cccccatcgc agtggaactc agggcctctg tctagagctg tctcccttgc 6000
cctttgcgcg agtgcacaca cgtgtgtcgt tgttacgatt gttctcccct aaggcagttt 6060
acccagagaa ctacgtgtct gggcccagcc cccacctgtg ggcagagcag gggaagggga 6120

cttcctccgg gaatttggtc tcaatttgct ctcagagtgc ctcagctgtg ctgccatcca 6180
gatgtctcct gtgggtgaca gctcacacca cagctgtcct tagtcctagg caagctcact 6240
cagacactgg gtgggtagag ccccctcaag gaacctccgc atctcactct accggttata 6300
aatacccaga aaatgtgtct tcaacttggc agtgataggg tccaagatgg aaaatcattt 6360
tcctagagca tagctggggt ctttcagttt acgttctgag caacggtgta aatctgaagg 6420
acctatgcgc cattctttct tttagaaata caatttcaag attccttata aaatatctgt 6480
attttgggtt tagcatggtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga agatgaggtg 6540

gaaggatgcc tatgcaacat agtgagaccc tgcctctgca aaaaataata attaaaaaaa 6600
ttagccaggc atggtggtga acacctgtag gccgagggcc cagctactct agaggctgag 6660
ataggaggac cctagaactc aggagttcga tgctgcggtg agctatcatc gtgccactgt 6720
actctagcct gggcagcaga gcaggactct gattccaaaa agaaagctaa taaaccagac 6780
atgtattttg acttttcgtt ctcttcattc tttcccacca ggcttgggca ctgtttaaag 6840
gaaagttccg agaaggcatc gacaagccgg accctcccac ctggaagacg cgcctgcggt 6900
gcgctttgaa caagagcaat gactttgagg aactggttga gcggagccag ctggacatct 6960

cagacccgta caaagtgtac aggattgttc ctgagggagc caaaaaaggt aggggctctc 7020

ctgaatttgg gtcacctaac agaggcagcc agatccttga ggcaccttaa cttcattctg 7080

agcatcactt tctagctttc cttttgtatt gcctgcctgc ctgccttctg cctcacagtg 7140

aagcccagcc tccttgcctg agttatgtgg gtcacaagtt gaaattcctg tggggttcag 7200

cataggagaa ttaatcacac tgtatgcctc aatgtatatg gggggggtg cattgaatat 7260

gtgttttcca gttagtcttt caaaaaaaaa aagaaaaaag aaaactggat aacttgttaa 7320

aatttactta tctaatagtc tttagtgagt gactattttg cagaaaagga gtaatgagag 7380

gaatatctca tcactatgca tggtaataaa actgtcaact tttaaagtgt aacatggtca 7440

gctgaggtgt ttattaaaag tcagattcct ggacccctct tttcaagatt ctgaccagtg 7500

tgtctggaag agagctcagg aatctgcatc tggaacaaat ccttcaggtg acctcacttg 7560

ggaaacatct ggctggcggg gtcctttatg tcacaaggca cattcgcatg ccatctgtca 7620

tgtatttctt tacctgtcct gtacaactca gaccttgtag aaaaaaatca gtttaatagc 7680

atgaaaaaat aacttcccaa gggagttgct gaaaaatacc ttatttgtca acaccgtgtt 7740

atgcattcta agaattaaat gctcaggtat ttttacaaga tttgacattt agttaggtca 7800

gttcctgttt ttacgttgtg ccatttccct tttccccaaa catgtaggag ccaagcagct 7860

caccctggag gacccgcaga tgtccatgag ccacccctac accatgacaa cgccttaccc 7920

ttcgctccca gcccaggtat ggtggagggc actgggctcc ctgagggcga ggctgtgtgg 7980

gccagctgcc cacatggcca gagaaccaca gcagcccaga cagcagaact tgccatttgc 8040

tatggctgct ccaacagccc agaaaaaccc caggtcactg aacgaatgtc tcactttcca 8100

cacggtgctg ccattggtgt ggattttaag ttggggaggg tcgggcgtgt ccgcctgttg 8160

gaatatgctt ctcaggtctt ctgggaaaca gatgttttgt ggaagtggaa gattttggaa 8220

gtagtgcctt atcatgtgaa accacagggc agctgatctc ttcaggcttt cttgatgtga 8280

atgacagctt tgtttcatcc actttggtgg gtaaaagaag gcaaattccc ctgtggtact 8340

tttggtgcca ggtttagcca tatgacgaag ctttacataa aacagtacaa gtatctccat 8400

tgtccttat gatcctccat gagtgttttc acttagtctg atgaagggtt cactccagtc 8460

ttttcggatg ataaaatgct tcggctgtca gtctaataag ggattccctg aggagtttgg 8520

aggctgtaag agcacccccc gtctcaatgc cagtgcttct tatctcagcc tctcctgcac 8580

tcctttaccc ccgtctcgat gccagtgctt cctatctcag cctctcctgc actcctttac 8640

ccccgtctcg atgccagtgc ttcctatctc agcctctcct gcactccttt acccccgtct 8700

cgatgccagt gcttcttatc tcagcctctc ctgcactcct ttacccccgt ctcaatgcca 8760

gtgcttccta tctcagcctc tcctgcactc ctttaacccc gtctcgatgc cagtgcttct 8820

tatctcagcc tctcctgcac tcctttaccc ccgtctcaat gccagtgctt cctatctcag 8880

cctctcctgc actcctttac ccccgtctca atgccagtgc ttcctatctc agcctctcct 8940

gcactccttt acccccgtct cgatgccagt gcttcttatc tcagcctctc ctgcactcct 9000

ttacccccgt ctcgatgcca gtgcttccta tctcagcctc tcctgcactc ctttaccccc 9060

gtctcaatgc cagtgcttct tatctcagcc tctcctgcac tcctttagca ggttcacaac 9120

tacatgatgc caccctctga ccgaagctgg agggactacg tcccggatca gccacacccg 9180

gaaatcccgt accaatgtcc catgacgttt ggaccccgcg gccaccactg gcaaggccca 9240

gcttgtgaaa atggtaagga ggataccagt gcaggaaata gaagagctaa ttgctaatgt 9300

ggccatgggc catggcgaat cctggtctgt cctgggcagc accaaagctc tttccccttc 9360

ttagaggctg cgtgtgcagc tcggggagag gggggttttc tcactcctgt gggatggtgg 9420

catcccacag ccaagtttac tctcaggatc catgctaggc actgcccttc gtgggatctt 9480

atttaaacac cacagagatc actccaggca gtggaaaaca gccccccact ttttatatag 9540

agaggagatt gtggaagctc ataaataata agtagggatg ctgggagatt attgagctgg 9600

tatatttctc tcgaatagtg gtgtgttcat tgttgctatt gttggaatta gaggtgatac 9660

taaaaaagga acggaaaaat accatggcaa acacataaaa cgtctctaca ggtgcctacc 9720

taccactggg tcccagaaag acttgctgat tgtggattag atgtggtccc ctgccctcgg 9780

gagttcccca gacatcaaaa tgagctccct cagcagaagc tctcattagc tgggtgcagg 9840

gagaatctag caatgcggta actcaggcct tcaggacttt tgagttagtt acttaaatgg 9900

aagtcctgag acaggtcaac acactgaacc ctttggatgt tttaggaata tttgttcctt 9960

tgcaatttgg cctttttttc cccagtcatg ttcaggttat ccttggctgc aggtagtgaa 10020

gaggtgtacc actctttaat gtttgtactg agtggcatgt tcacaaaaaa gctcagaatt 10080

cagttgcatt ggcttttcaa gagggatttg cagcaagggc tggtttccaa tatggtagtg 10140

gaggaattgg ctaacataaa actagctcct gaaattcaga cttgcgttta ctgctctggc 10200

tctatggaat tagtaaccat gggaaagagg caatgcttag aactgtgtaa agtgatggag 10260

taggtagaga cctgtcttga agcatcggta acagtaaatg aagcagcagc aagatcaggt 10320

gttctgtgcc acattctttt tccattcatg tttcatacaa cattgtcttc aggaacatgg 10380

ttcagtgttc tcccaaccca caagagacaa gcaaaataaa aatggactaa ataatttgct 10440

agtttttaat tgggctcttt ggcacagact caagtagacc tgaactctca gctctgttgt 10500

gaacccgctt tgtgaacaag gacaaagcat gtcatctgtc tctgagcctc agtctccctg 10560

ttagtcagtt acagagagag cgctccaagt ttccttccaa agctgtgcac tggctcgttt 10620

ctccatcagc tttggttttc cagttggtct ccagctcatc tttgcctcac aagagcgtgc 10680

cctgctagtt gctggtgctg ggagtgggtg ggaaggtgat tgggcgccag ccccttcctt 10740

cccaggcttc acacacacac cccaggaagc cccgcggtgc gtcggactct ctgtctagac 10800
atcatctgat ttttatttgc aaatgcaggt tgccaggtga caggaacctt ttatgcttgt 10860
gccccacctg agtcccaggc tcccggagtc cccacagagc caagcataag gtctgccgaa 10920
gccttggcgt tctcaggtga gtgcagggtt tgctcctgga ggcaccgcag gaggccagcc 10980
tctgctgcca gctctgtcat ctttgggcag attcgatggg actttagaca cttgctttgc 11040
tccctctggg gtctggagta gatgtagaca catcctgtgt gtgaggtgac cagggtgatt 11100
taggagcacc attagaaaac ctgacatcac tgcttgtggt tctgctgacc gtttcagcca 11160

ctggcttgaa tggagtcatt ttggcttctt cactggcacc tctctgaatt tctaggaatg 11220
tgcctttacc tttaccgagg gcccctcttc agccaacatt ctcacgatgt ggaataattg 11280
cttggaagtg tagaagggct tctcattttg agaagctgat catccttcca ggttgagcca 11340
caaataagtc ctcctcctct actccctggg gacattagtt ctggtccctc atctctaaaa 11400
cattgatgtg cctaagagta atacacattt tggtcttcct ctgaacttta atatagcttg 11460
caaacaaata tggattcaat ctgattttta aagttttatt tctaaaaaaa aaaaaaaaat 11520
ccctgcacca tggagatctt acctactata aagaaggcac ctctaggctt ggcaagcaca 11580

cgtgctatat gtatatttat ttttcagata atattttgga ttgtttttaa atgggatttg 11640
tttttatatt aaaaccaaat agcttaaggt ttggaattct catcttgccc tctggcatct 11700
ttaaaaatca gtgatgaaaa atactaacta aattctgaag gtttcaggga ggcgagagtt 11760
gtggcacttt tgctgctcag aggggagctg gagtttgacc taccagctct ttctagttgt 11820
gaatgaggct tgcacctttt tttctgaggt gctcgtgagt aactgaggat gccctttggg 11880
aggaggtgct tctgagcagg aaggcttgtg tttgttttta gaaactttca aacccttgtc 11940
ttgaacacct aagacttgtg tgggtgcctg aagagtagga aataaacagc tatttatatc 12000

tcggcaacct cgtgatttct gatgacatta aatgaaatga aacctgcccc gagaatcacc 12060
tcgaatggcc aacacccact ctctttgggg cgcactgtct gactcgcttt cagacagtgt 12120
gttgaagcag agaattgaga cagtgatgtg ggttaagtct caaaacctgc tgttgaggaa 12180
taagatagtt ttgtgggttt ctttttttgg tatgcatgat acagattaat tatcagccat 12240
gagcacattt attagataac tgtgattccc attgattttg gggttccata cagttaccag 12300
tggcagctgc ctcctgtctg tgccactccc ctgcggtctg gctgaggagc ttgtgcaaac 12360
ccagcttggt tctttcaact catgggcgat attttaaaga ggcttctgaa atcagcaaaa 12420

cgtttgtaaa tggattcatc ttgtttaaag tttcagagag cgcagtttta gagttctttt 12480

caaacttaaa cacaaagccc agtgggaatt tcagcagact ttacatgaac ttttagagta 12540

tttttctcat taatttcttt cttttcacaa gaattaattt tgtgataaaa acaccacata 12600

tccagtgtgg aaaactaatt taaaaatcag aaaaacaaaa atggaaaata aaaatatcac 12660

attctaccac ccagaaatca ccattaaggc ctcagtgctt acccctttaat gtgtgtatgt 12720

gagtgtgttt atatataaat tatatagaca taaataatta agcacctaat tctatatata 12780

atttatatat gtacacacac acacacacac acacacattt gctttttacc taaatgatgt 12840

catgttatta ttttggggac gtttcaggta tgtggaccga cttgcttctt tctgaaacac 12900

cgttatattt tttgctagta taaattaaac ttagggttca tttcctccaa agtaaaaatt 12960

gatttgctta aagatgaatt ttcattcagt gacacatgac ttaaatgaca tcaccactat 13020

catcatcata attcacaaat aagacttagc aagttcttaa tagtgatgct ctataatagg 13080

aattcaactt acatttccag aaaattaatg aaagatacac ttgttcctta aaaaaagagt 13140

cggtggccac atacgtttgt aatatgctgg tttagacaga ttaaatgggt ttctttccac 13200

gggacttctc caagtgttga ccgagctcat gctgtctgtg gatctctggg ggagacaagg 13260

gcacgctgtg tttcccaggc ctccttgacg cgggaacctt ttgttccccc acgggacatg 13320

tgggacacta gagttccacc acaggtgctt ggctctgtgg agtcgttggc ctcgaggtgg 13380

tgtccttggc ccccagcact gactccggag ctctgtgttt gcagactgcc ggctgcacat 13440

ctgcctgtac taccgggaaa tcctcgtgaa ggagctgacc acgtccagcc ccgagggctg 13500

ccggatctcc catggacata cgtatgacgc cagcaacctg gaccaggtcc tgttccccta 13560

cccagaggac aatggccaga ggaaaaacat tgagaagctg ctgagccacc tggagagggg 13620

cgtggtcctc tggatggccc ccgacgggct ctatgcgaaa agactgtgcc agagcaggat 13680

ctactgggac gggcccctgg cgctgtgcaa cgaccggccc aacaaactgg agagagacca 13740

gacctgcaag ctctttgaca cacagcagtt cttgtcaggt aaggcacctc gttatctgtt 13800

agaatggagg tggtgatggc ctgcctgcca caggggtcag aaaccacagg gtccctccca 13860

ccccaggctg aggtcttcct cctgttgact tcggcgccca ctgggcttgg ggcttgactc 13920

cagtagagat cttctgtctg gctctgttgt gggcagagag tccggatcag atggtccagg 13980

tggaccatgg ctcaggctgt tctcttgcaa ttctggtttt cagcagtcgc ctcttaaaac 14040

agttccattt cattgcacta tgatctcgac aaatacgtct gctgatgtgg cggctctttt 14100

caggttccca gaaaaatcat aaaggttgga agcatattgt taacattctt ggttgtcagg 14160

tgtgtcaccc tcatgcagat gctggcccac gagtgagacg gagggtggag tggactgtac 14220

tggttttgca caggagaagt tataggagag tgctataagt tggctctgtg atatgaacat 14280

ttctaagcat atttttcaga accagtgagt tttgtttttc taccttggat ttcatgacaa 14340

ttcagcgaac ctctggctgg cttctgtgaa gcccctcgcc ctgtcatgct gggcttcctc 14400

actggctttg tggggctgtc caggtggagg gagcctcccg cgtgggaggg agctgctcta 14460

cccgccactc gccaccccac cgccaactct tcctctgcct tttcccagtc ctgtcccttc 14520

ctgagcccct tcagaaactc ctgtgtcttt gatttctcat gtgcctcccc ttttcttgaa 14580

tgtgcttctt cattcaactt atttaaaata aaaatatgac acgtctgtgt gctctggcac 14640

tgttgacatg tgctcgtact tctgggtgta agtgacccaa gtttttgtaa gctcatccag 14700

attttctttt ggtgcccaaa gcaaatatgt ccccagataa ctaagcttca ggccaggtgt 14760

ggtggcccat gcctgtaatc ccagcacttt aggaggctga ggtgggcaga tcacttgagg 14820

ccaggagttc aagaccagcc tggccaacat ggcaaaaccc cgtctctact aaagatacaa 14880

aaattagctg ggcgtgatgg tgggcgcctg taatcccagc tactcaggag gatgaggcac 14940

aagaatcgct tgaacctgtg ggaggcggag gttgcagtga gctgagatcg caccacggtg 15000

ctgcagtttg caggacagag cgagactcca ttgccccccg caccacaaaa aaataactaa 15060

gctcacacag aggctgacca taggaagagg gagaactgtg ctggttcccc gaggcggcgg 15120

caagtgagga agtcacctgg ggctggacac ctctcattct aagggcagaa ccatccccaa 15180

gccctggcca gggcggtccc atccttcttg gggttgggca tggtgttcat gggggaccaa 15240

ggaaattgaa gggcaactgg ggggaccccc cctcccctgt cagcatctcc tgtgtctgcc 15300

ttgggatctg gaagagctca catgggccag gaaggctaag gcccactggg cctggatttc 15360

tgaagactct ggaccttggt gccagtggat tcagaagata ccacaaggtg agggctttct 15420

aatgaaagtg tcacaaggaa ctggcactgg cttttctgag tgcctcttgc tgggcgtttt 15480

tagggaggta gagcccccgt ggtgactaag ctggaaggtg cacattgagt cacaggtgca 15540

ctgcgtgaga gacagcacag gcaggggggtg gacgcctgtg agtgtcctgg ggctgtagac 15600

ttgcgcgact agaacttact attaatctgt gagcaagagc tggtcttggc tttcattcct 15660

tcctctgtaa ccaagggctg tgctctttgc ccactgcagc ctctcacctc aaagtgttca 15720

ctgaggttca aggaggatgc tgtgaacgta aaaactgcag ctgtgccaac cagcttctgc 15780

ataattaagg attcccacca aacactctca tgttatctag ggttggagcc atgctttctc 15840

agagaattgt gccaactcgc cattctgatt agcctgtgta ggtgtagtct cagatcacgg 15900

cagtgtgaat gtattttaca gattctgact aagtcatttg ggtttgattt gaattctgga 15960

aaaaaaaaaa agcaggaagt caaatagtcc tgtaagttag ctagaaactt ctgttcagtt 16020

gaagagaaca gtggagatct ttgatatctt cctattcagg tctgcacagc actagggaca 16080

gcccccaggg cccggcccga gggtgtgtat ctgataagga cgcgtctgtt ctgcagaagc 16140

tgtagcggct cctgtgtcaa ctcgtttctt ttgcgggcgt gacattttat tgtagctaca 16200

ggcagaagat ttgtcttgtg tacaggggag ggagcatggg ctaaagtcag gggatgggca 16260

cttgtctttc caacaatgtt ccagtccgtt ttgtatcttt tgggtaggtg tggtggcttc 16320

aggatgtaca tgtgtatatc cacaagcggg aggccagggg ggctgcccca ctcctgttct 16380

caagtcaagt tactgttcca tccctggaga caggcaagaa gtctactcag agttacacag 16440

ttcaggcata gtgacagtgg gactcagctg ccgatggctg gtgctcagtc accacgttga 16500

cgttacatat tttctgtggt gcctgagtta cgtggatgtc cgcagtagca cagatactgg 16560

attatgtggg ctctgtagtg aggggatgag gttttaaaat gatcctggga tgtcgaaaca 16620

ttctgatttt ttaaatgaaa acttgtccat ggcataaatt ggtcttttgc cattgcgtga 16680

ctacgtttct tgttctttat ctcccgactt cactgtggtc tactaccttt tgaatcttcg 16740

tgggtccaat gctgcaaagc agtgttcttt agctgtcgac tagttcctct tgaagaatcg 16800

agggagaccg agggccctgg ggggaaagca cccaaaggaa tgcatacatg ctattttgta 16860

tctgagatgt tcacatcaag agccccactc agcggagtaa gagtgctcat tcctcttgca 16920

gtgttcagaa tcacagtaag ctcttgcttc ctgtttaacc tggtgtgttc ggtgatgagg 16980

gtttctgaac atggtctctt tcttgtgggc ttctacagag ctgcaagcgt ttgctcacca 17040

cggccgctcc ctgccaagat tccaggtgac tctatgcttt ggagaggagt ttccagaccc 17100

tcagaggcaa agaaagctca tcacagctca cgtgagtcct cagttacact cctaccatag 17160

tggcttcctg ttctttgtaa aggccagagt ttcatttaga aaagtcccaa atgaaaagta 17220

aatgtcaaat gacctggaaa aataagcgta acccttaaac tagtgaggga ggaagcatgg 17280

tccaacgagc agcacagtct gaggactcac gtgctcctcc cagacttgag atctgctcat 17340

caaagaacca gggaggacag cctcaaagga gggtgcctct ttccccatct tttttatttt 17400

tcaggaaagt tgtcgtattt ccattttata gggattgaaa aagattgatg gttaaagttg 17460

ccctttaaaa ttctccaggt taagattgct gtaagaatgc tatctagcta gtggatcttc 17520

attcaatgga aaagcttttc ccaaatgaga aactatccat tccctggagg cattttgtag 17580

gtctctgcag ctgtgtccta gcacctcttt tatttctgga attttagaaa ttatttaatt 17640

attgggcata tgatatttga aagaggctga atctttcaag gaattcaagc aaatcagacc 17700

ctctcgtaat gttctctagc atagctcaag atgggttcaa ctgtggcaag taacactaaa 17760

agggtagggt taggattagg gttagagttt tctttttat gagaaaaggt ttccatagat 17820

aacatgaagc attaatttgc catgggaaac agaatcttga acccttaaga cttttgaatt 17880

tgaaaacttc acattgctac atacttgcaa gcattattaa cgggcttgca tgctgagcaa 17940

taccaggtaa aagttacacc ccctaacatc aaagttctca tcatgttcta gctctgatgc 18000

tatttctcat tgagaactga aatgaaacat ggtttaatct tgaacataca acccccccttc 18060

ttgattttaa aaacaaagac cagccaacca accagtatat aatcccatag actcaggagt 18120

tttctcatga gttctctcca gtgattgact taataattga tatgattgtt gaaataataa 18180

ctgatacatt gttaacaaca ggaattgcta aatgactaaa taaacttggc attgataagc 18240

agcatttaag aagttgatga tcggccgggc acagtggctc acgcctgtaa tcccggcact 18300

ttgggaggct gaggcgggca gatcatgtgg tcaggagttc gagaccagcc tgaccaacat 18360

ggtgaaaccc cctctctact aaaaatacaa aaattagccg ggcgtggtgg tgcgcacctg 18420

taatcccagc tactcgggag gctgaagcaa gggagtcact tgaacccagg agtcagagct 18480

tgcagtgagc cgagattgca ccactgcact ccagcctggg tgacagagtg agactctgtc 18540

tcaaaaaaaa aacaaaaaaa gaagttgatg atcagctcag ctatcacatc aatccagttt 18600

taaagttgac atggatgcaa gtcactgtcc tctaagtcag ggaaagatgg atccccagat 18660

gacccccctca tgctgaagac gaggctgcgt ggtccataaa atgaataaac acacgtgtac 18720

acctatgagt tccactttta aaaattatta atttaattca tttcaggtac ttaggagttt 18780

agcttaagtc gtcatatata aaatacagtc tctaatatca tgattgatgg agagcattca 18840

gcttgcctta gatgctgtaa attcaggaaa agctgaacat taaggcgttt ttgtttttg 18900

gtgagtgtga tccacgctaa taaccagaca gtataaattt gaggccagtt agcttctctt 18960

tttccacaat agtagttttg ttgttgttta actttacttt ttatttcttt tacctctggt 19020

tgagaactat acagattacc tagaaatcaa atcattcagg atgagctcct tgtttctttc 19080

aaactgcagt tgtggaaaaa caaaatcatt ggcctaaatt accctgcaga ttccctcaga 19140

cttccttta atttgatcac tttacttgat ttgatgcagt tttagttaaa tgtacatttt 19200

aagtggcagt cgatttgaaa gtaacatctt taacccagaa ttaagtcact ttggctgttt 19260

ttttacatgt tgatctatgg aaggactaac caaaaaattg cttctttaga tggctccaaa 19320

tatgaaatgt tttgatgtgt tctaggatgt aactttgggc tttacgttac tgtctcctta 19380

gaatctgagt gctgtttaat agtgagccag ttgcaggata tctcagtaat gtctttttaa 19440

aatctcttat taaaggtaga acctctgcta gccagacaac tatattattt tgctcaacaa 19500

aacagtggac atttcctgag gggctacgat ttaccagaac acatcagcaa tccagaagat 19560

taccacagat ctatccgcca ttcctctatt caagaatgaa aaatgtcaag atgagtggtt 19620

ttctttttcc ttttttttttt ttttttttttg atacggggat acggggtctt gctctgtctc 19680

ccaggctgga gtgcagtgac acaatctcag ctcactgtga cctccgcctc ctgggttcaa 19740

gagactctcc tgcctcagcc tccctggtag ctgggattac aggtgtgagc cactgcaccc 19800

acccaagaca agtgattttc attgtaaata tttgacttta gtgaaagcgt ccaattgact 19860

gccctcttac tgttttgagg aattcagaag tggagatttc agttcagcgg ttgaggagaa 19920

ttgcggcgag acaagcatgg aaaatcagtg acatctgatt ggcagatgag cttatttcaa 19980

aaggaagggt ggctttgcat ttcttgtgtt ctgtagactg ccatcattga tgatcactgt 20040

gaaaattgac caagtgatgt gtttacattt actgaaatgc gctctttaat ttgttgtaga 20100

ttaggtcttg ctggaagaca gagaaaactt gcctttcagt attgacactg actagagtga 20160

tgactgcttg taggtatgtc tgtgccattt ctcagggaag taagatgtaa attgaagaag 20220

cctcacacgt aaaagaaatg tattaatgta tgtaggagct gcagttcttg tggaagacac 20280

ttgctgagtg aaggaaatga atctttgact gaagccgtgc ctgtagcctt ggggaggccc 20340

atcccccacc tgccagcggt ttcctggtgt gggtccctct gccccgccct ccttcccatt 20400

ggctttctct ccttggcctt tcctggaagc cagttagtaa acttcctatt ttcttgagtc 20460

aaaaaacatg agcgctactc ttggatggga catttttgtc tgtcctacaa tctagtaatg 20520

tctaagtaat ggttaagttt tcttgtttct gcatcttttt gaccctcatt ctttagagat 20580

gctaaaattc ttcgcataaa gaagaagaaa ttaaggaaca taaatcttaa tacttgaact 20640

gttgcccttc tgtccaagta cttaactatc tgttcccttc ctctgtgcca cgctcctctg 20700

tttgtttggc tgtccagcga tcagccatgg cgacactaaa ggaggaggag ccggggactc 20760

ccaggctgga gagcactgcc aggacccacc actggaagca ggatggagct gactacggaa 20820

ctgcacactc agtgggctgt ttctgcttat ttcatctgtt ctatgcttcc tcgtgccaat 20880

tatagtttga cagggcctta aaattacttg gctttttcca aatgcttcta tttatagaat 20940

cccaaagacc tccacttgct taagtatacc tatcacttac atttttgtgg ttttgagaaa 21000

gtacagcagt agactggggc gtcacctcca ggccgtttct catactacag gatatttact 21060

attactccca ggatcagcag aagattgcgt agctctcaaa tgtgtgttcc tgcttttcta 21120

atggatattt taaattcatt caacaagcac ctagtaagtg cctgctgtat ccctacatta 21180

cacagttcag cctttatcaa gcttagtgag cagtgagcac tgaaacatta ttttttaatg 21240

tttaaaaagt ttctaatatt aaagtcagaa tattaataca attaatatta atattaacta 21300

cagaaaagac aaacagtaga gaacagcaaa aaaataaaaa ggatctcctt ttttcccagc 21360

ccaaattctc ctctctaaaa gtgtccacaa gaaggggtgt ttattcttcc aacacatttc 21420

acttttctgt aaatatacat aaacttaaaa agaaaacctc atggagtcat cttgcacaca 21480

ctttcatgca gtgctctttg tagctaacag tgaagattta cctcgttctg ctcagaggcc 21540

ttgctgtgga gctccactgc catgtaccca gtagggtttg acatttcatt agccatgcaa 21600

catggatatg tattgggcag cagactgtgt ttcgtgaact gcagtgatgt atacatctta 21660

tagatgcaaa gtattttggg gtatattatc ctaagggaag ataaagatga tattaagaac 21720
tgctgtttca cggggccctt acctgtgacc ctctttgctg aagaatattt aaccccacac 21780
agcacttcaa agaagctgtc ttggaagtct gtctcaggag caccctgtct tcttaattct 21840
ccaagcggat gctccatttc aattgctttg tgacttcttc ttctttgttt ttttaaatat 21900
tatgctgctt taacagtgga gctgaatttt ctggaaaatg cttcttggct ggggccacta 21960
cctcctttcc tatctttaca tctatgtgta tgttgacttt ttaaaattct gagtgatcca 22020
gggtatgacc tagggaatga actagctatg aaatactcag ggttaggaat cctagcactt 22080

gtctcaggac tctgaaaagg aacggcttcc tcattccttg tcttgataaa gtggaattgg 22140
caaactagaa tttagtttgt actcagtgga cagtgctgtt gaagatttga ggacttgtta 22200
aagagcactg ggtcatatgg aaaaaatgta tgtgtctccc aggtgcattt cttggtttat 22260
gtcttgttct tgagattttg tatatttagg aaaacctcaa gcagtaatta atatctcctg 22320
gaacactata gagaaccaag tgaccgactc atttacaact gaaacctagg aagcccctga 22380
gtcctgagcg aaaacaggag agttagtcgc cctacagaaa acccagctag actattgggt 22440
atgaactaaa aagagactgt gccatggtga gaaaaatgta aaatcctaca gtgaaatgag 22500

cagcccttac agtattgtta ccaccaaggg caggtaggta ttagtgtttg aaaaagctgg 22560
tctttgagcg agggcataaa tacagctagc cccaggggtg gaacaactct gggagtcttg 22620
ggtactcgca cctcttggct ttgttgatgc tccgccagga aggccacttg tgtgtgcgtg 22680
tcagttactt ttttagtaac aattcagatc cagtgtaaac ttccgttcat tgctctccag 22740
tcacatgccc ccacttcccc acaggtgaaa gtttttctga aagtgttggg attggttaag 22800
gtctttattt gtattacgta tctcccgaag tcctctgtgg ccagctgcat ctgtctgaat 22860
ggtgcgtgaa ggctctcaga ccttacacac cattttgtaa gttatgtttt acatgccccg 22920

tttttgagac tgatctcgat gcaggtggat ctccttgaga tcctgatagc ctgttacagg 22980
aatgaagtaa aggtcagttt ttttttgtat tgattttcac agctttgagg aacatgcata 23040
agaaatgtag ctgaagtaga ggggacgtga gagaagggcc aggccggcag gccaaccctc 23100
ctccaatgga aattcccgtg ttgcttcaaa ctgagacaga tgggacttaa caggcaatgg 23160
ggtccacttc cccctcttca gcatcccccg taccccactt tctgctgaaa gaactgccag 23220
caggtaggac cccagaggcc cccaaatgaa agcttgaatt tcccctactg gctctgcgtt 23280
ttgctgagat ctgtaggaaa ggatgcttca caaactgagg tagataatgc tatgctgtcg 23340

ttggtataca tcatgaattt ttatgtaaat tgctctgcaa agcaaattga tatgtttgat 23400

aaatttatgt ttttaggtaa ataaaaactt ttaaaaattt gttatggaat gtgtgtgtgt 23460

gttattaaac atgcatcctg atagctttta aagcactttc tcctgcggtt acgttccttc 23520

agagaggctg ctgtacgtgt ctctgaaatc agatctccaa gtgttcacct tgttaaagag 23580

acaaacgctg gccaagtgcc gggctgctcc tcccacacag aggagtgtct gtgaagagta 23640

atcatcctgc tctcccgtta gcatctgcct cctcttcctt tatctgtact ttaaaaggtt 23700

tagggctttc aaggaagttg tttttaatgt tttcttttgt ttatattcga agctcctctg 23760

attttggtca ttgctaaaaa gaagggatat aggttaacta acactccaaa tgtgaaaatc 23820

aaatggaaaa ctggataaag agaacaggat ttagatggaa cccctgggga tccgtacgtc 23880

tgctgttgac ctcagctcca aactcttcct ctctctgagc agccaggcaa gggagtctcc 23940

tttctcagct tcatcgcttc tactgattac atggctcagc tcctatgcac ctactaactt 24000

ccagtccagc agaaaaactc aaagaaccag gctgcagctg ctggtgctaa aatccttgca 24060

gctgaaggtt acatagagct gtcagaaaag tttgtagttt ggatctagaa ccccccctag 24120

aatagtagat tagcataatt ttgattttgc taaatggtaa aatttctttt ctaaaccctc 24180

acaagttcag ttgagaaact ttcctgaaaa caaagatcaa taaatcttag catagtgata 24240

agacaaagga gacagcagct ccagtgtttt aaaaggggac aaaaatgaga gaaggtagta 24300

aaatctgttc ccagattcca ctgctgcctt cgctgttccc aggaaggaag gatttatgtc 24360

ctgatctcag gagacaggct tcagcagagt gcttccctgt gagttctgtg ttcctaactt 24420

aacaattctc aatattttgg ggagaaatat tttggtttcc ttcagtcccc ccttgaagct 24480

ttactttcag aaagtttcac atgttaaaag ctaagttggt agttttggag agatttgggt 24540

tagaagtttt aagataagag atttggcaaa ggaggaggag aacatagttt ggaacaagca 24600

gaaaggaacc aatttgggta cattgttcca tctcttattg tatcagtctt tcagtcctga 24660

aaataggtca gttccgttaa atcattgcat cccatttcag aggtggtgta agtgggcttc 24720

cataagagtt acgtcttcca tatggtgtag gcacacaggt actttatcag agacatttgt 24780

atggaaataa aaagaaaaca aaggtctatg tttcaagcag tctataagct agtttctgga 24840

gagcaaccag ctgagatttc tagatttggg ttcaaataat tttaagttgg agtggacagg 24900

cagtggcaat ctgacagatt tttctggatt atagtttgca tcagacgttc cagtgaagtt 24960

tttgtccata aataaattgt gatgacttct ccaaagttta tatcaagttg ttcagctttc 25020

atttgcaggg cttcaggaaa ggcacggttt taattcctag tgatttcaag tcagaaaggt 25080

gggagaaagt tgggaatgtt agtctgaaga gccatagcag atattagagg aaactaaaac 25140

ttcaggattc agtccagata atttttaaaa actctaaaac aatggacagg gctagaatct 25200

aataacagct atgctatagc tgttctgaaa catttttct ctctacagtc acctccctgt 25260

ttaccaaaga taatcacaat aagtccagtt tacttacaaa acaagtttag tgtcattata 25320

tttaaccgga tcatttacat aagtacagca agaacagtga tttaacatat aagctctttt 25380

taagtcagcg ttgctggaac ttttcgtaaa gaattttatt agattagaac actaaaaccc 25440

tcttcagact aggaagccgt gccacagact taccaacaga ttttatctga gatacctggg 25500

taaatttttt tcttgaggtc tccaaaatgt tttgaggttc ctgggcttgt cagaaaatga 25560

cattatttac ttactgcaag gctagaagtg ctggaagggc accgcatagt tcaggaacaa 25620

agtgccaggc cagttctttc aagggtttta ttggctcctt aaagttaacg ttcattcctt 25680

taagcagtct ggtcacatct gaaaaaatga cgtcccagtc atagccttga tgatataacc 25740

tgtgtttcca atttttccag tccgaagaga gcagattcct agtgaactta tgcaaataac 25800

tatcttgcca taaaaatага atttctcaca tacagtttct aaatcctgga gggctcaggt 25860

aaagaaaaag ataaatgttt caatatttgt gcacaaaaat atactttaca aaattactgt 25920

aaagctgtag attacttaag agggaaaaaa agttttctca actatggaaa gaaaacataa 25980

aaagaatcag caatgcttta a 26001

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3

gcagctcacc gcgctcatgc 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 4

ttcccgttgc cgcagctcac 20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 5

agccactggc ggagcttccc 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 6

tgtagtcctg cttgcccgcg 20

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 7

tcctcgcggt tgtagtcctg 20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 8

cccaagcctt gaagagcgcg 20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 9

ttgtcgatgc cttctcggaa 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 10

ggtccggctt gtcgatgcct 20

<210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 11

tcaaagtcat tgctcttgtt 20

<210

> 12

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 12

agttcctcaa agtcattgct 20

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 13

tcaaccagtt cctcaaagtc 20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 14

tccgctcaac cagttcctca 20

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 15

tgtacgggtc tgagatgtcc 20

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 16

tccagggtga gctgcttggc 20

<210

> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 17

ggctcatgga catctgcggg 20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 18

tttccgggtg tggctgatcc 20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 19

gacattggta cgggatttcc 20

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 20

ctgggccttg ccagtggtgg 20

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 21

tcacaagctg ggccttgcca 20

<210

> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 22

cattttcaca agctgggcct 20

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 23

tggcaaccat tttcacaagc 20

<210> 24

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 24

tgtcacctgg caaccatttt 20

<210> 25

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 25

gcacaagcat aaaaggttcc 20

<210> 26

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 26

tgggagatcc ggcagccctc 20

<210

> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 27

gccattgtcc tctgggtagg 20

<210> 28

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 28

tccaggtggc tcagcagctt 20

<210> 29

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 29

atccagagga ccacgcccct 20

<210> 30

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 30

gggccatcca gaggaccacg 20

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 31

cgtcccagta gatcctgctc 20

<210

> 32

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 32

gtcaaagagc ttgcaggtct 20

<210> 33

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 33

tgtgtgtcaa agagcttgca 20

<210> 34

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 34

gttgtctggc tagcagaggt 20

<210> 35

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 35

ttgttgagca aaataatata 20

<210> 36

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 36

gtagcccctc aggaaatgtc 20

<210

> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 37

tctggattgc tgatgtgttc 20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 38

gtggtaatct tctggattgc 20

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 39

gaggaatggc ggatagatct 20

<210> 40

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 40

cactaaagtc aaatatttac 20

<210> 41

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 41

gctttcacta aagtcaaata 20

<210

> 42

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 42

cagatgtcac tgattttcca 20

<210> 43

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 43

ccaatcagat gtcactgatt 20

<210> 44

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 44

taagctcatc tgccaatcag 20

<210> 45

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 45

ccaaggctac aggcacggct 20

<210> 46

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 46

acaccaggaa accgctggca 20

<210

> 47

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 47

cttccaggaa aggccaagga 20

<210> 48

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 48

tgtcccatcc aagagtagcg 20

<210> 49

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 49

cttccagtgg tgggtcctgg 20

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 50

aacagcccac tgagtgtgca 20

<210> 51

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 51

agcagaaaca gcccactgag 20

<210

> 52

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 52

ctgggtacat ggcagtggag 20

<210> 53

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 53

gcattttcca gaaaattcag 20

<210> 54

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 54

cccagagttg ttccacccct 20

<210> 55

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 55

gctggccaca gaggacttcg 20

<210> 56

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 56

gccttcacgc accattcaga 20

<210

> 57

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 57

ccacctgcat cgagatcagt 20

<210> 58

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 58

ggagatccac ctgcatcgag 20

<210> 59

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 59

ggaagtggac cccattgcct 20

<210> 60

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 60

atctaaggca agctgaatgc 20

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 61

acagcatcta aggcaagctg 20

<210

> 62

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 62

gaatttacag catctaaggc 20

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 63

ttcctgaatt tacagcatct 20

<210> 64

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 64

gccggagacc ttgaagagcg 20

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 65

actggtcaga atcttgaaaa 20

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 66

gttgtgaacc tgctaaagga 20

<210

> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 67

cctggcaacc tgcatttgca 20

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 68

tgtcacctgg caacctgcat 20

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 69

gggcaggttt catttcattt 20

<210> 70

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 70

gccggcagtc tgcaaacaca 20

<210> 71

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 71

cagaggttct acctttaata 20

<210

> 72

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 72

gctcatgccg aactct 16

<210> 73

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 73

gctgtcgatc tggtcg 16

<210> 74

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 74

gccgctgtcg atctgg 16

<210> 75

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 75

cttgccgctg tcgatc 16

<210> 76

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 76

gtacttgccg ctgtcg 16

<210

> 77

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 77

cccacaccag cccggg 16

<210> 78

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 78

tctcccacac cagccc 16

<210> 79

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 79

cgttctccca caccag 16

<210> 80

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 80

gtcctgcttg cccgcg 16

<210> 81

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 81

gtagtcctgc ttgccc 16

<210

> 82

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 82

cccaagcctt gaagag 16

<210> 83

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 83

aagtcattgc tcttgt 16

<210> 84

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 84

tcaaagtcat tgctct 16

<210> 85

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 85

tcctcaaagt cattgc 16

<210> 86

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 86

gaacaatcct gtacac 16

<210

> 87

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 87

ctttttggc tccctc 16

<210> 88

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 88

ctccttttt ggctcc 16

<210> 89

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 89

gaacctgctg ggctgg 16

<210> 90

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 90

cttgccagtg gtggcc 16

<210> 91

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 91

ggccttgcca gtggtg 16

<210

> 92

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 92

caaccatttt cacaag 16

<210> 93

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 93

tggcaaccat tttcac 16

<210> 94

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 94

acctggcaac catttt 16

<210> 95

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 95

gtcacctggc aaccat 16

<210> 96

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 96

cctgtcacct ggcaac 16

<210

> 97

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 97

gttcctgtca cctggc 16

<210> 98

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 98

aaggttcctg tcacct 16

<210> 99

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 99

taaaaggttc ctgtca 16

<210> 100

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 100

gcataaaagg ttcctg 16

<210> 101

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 101

acaagcataa aaggtt 16

<210> 102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 102

cctgggactc aggtgg 16

<210> 103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 103

gagcctggga ctcagg 16

<210> 104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 104

accttatgct tggctc 16

<210> 105

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 105

cagaccttat gcttgg 16

<210> 106

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 106

gggagatccg gcagcc 16

<210> 107

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 107

cctggtccag gttgct 16

<210> 108

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 108

ggacctggtc caggtt 16

<210> 109

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 109

acaggacctg gtccag 16

<210> 110

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 110

tccaggtggc tcagca 16

<210> 111

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 111

ctctccaggt ggctca 16

<210> 112

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 112

cccctctcca ggtggc 16

<210> 113

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 113

tgtgtcaaag agcttg 16

<210> 114

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 114

gctgtgtgtc aaagag 16

<210> 115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 115

actgctgtgt gtcaaa 16

<210> 116

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 116

gagtcacctg gaatct 16

<210> 117

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 117

ggtctggaaa ctcctc 16

<210> 118

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 118

gagggtctgg aaactc 16

<210> 119

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 119

tctgagggtc tggaaa 16

<210> 120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 120

gagctgtgat gagctt 16

<210> 121

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 121

tggctagcag aggttc 16

<210> 122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 122

gtctggctag cagagg 16

<210> 123

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 123

gttgtctggc tagcag 16

<210> 124

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 124

cctcaggaaa tgtcca 16

<210> 125

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 125

agcccctcag gaaatg 16

<210> 126

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 126

cttccctgag aaatgg 16

<210> 127

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 127

ttacttccct gagaaa 16

<210> 128

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 128

aataagcaga aacagc 16

<210> 129

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 129

atctataaga tgtata 16

<210> 130

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 130

tgcatctata agatgt 16

<210> 131

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 131

tccagaaaat tcagct 16

<210> 132

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 132

gcattttcca gaaaat 16

<210> 133

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 133

accttttttg gctccc 16

<210> 134

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 134

attcttagaa tgcata 16

<210> 135

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 135

caaactcctc agggaa 16

<210> 136

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 136

ttaccatttt cacaag 16

<210> 137

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 137

aatcagatga tgtcta 16

<210> 138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 138

ctgcatttgc aaataa 16

<210> 139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 139

ggcaacctgc atttgc 16

<210> 140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 140

tcacctggca acctgc 16

<210> 141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 141

cacccacaca agtctt 16

<210> 142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 142

gtttatttcc tactct 16

<210> 143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 143

atagctgttt atttcc 16

<210> 144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 144

gatataaata gctgtt 16

<210> 145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 145

catttcattt aatgtc 16

<210> 146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 146

caggtttcat ttcatt 16

<210> 147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 147

cctccattct aacaga 16

<210> 148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 148

tggccacaga ggactt 16

<210> 149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 149

actgagagtg cgaggt 16

<210> 150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 150

ccaggttcat gccccg 16

<210> 151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 151

gcttcccgtt gccgca 16

<210> 152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 152

gttgtagtcc tgcttg 16

<210> 153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 153

cttgttcaaa gcgcac 16

<210> 154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 154

tttgtacggg tctgag 16

<210> 155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 155

gtgtggctga tccggg 16

<210> 156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 156

ctgggccttg ccagtg 16

<210> 157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 157

gactccggga gcctgg 16

<210> 158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 158

ttgtcctctg ggtagg 16

<210> 159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 159

ccgtcccagt agatcc 16

<210> 160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 160

agcttgcagg tctggt 16

<210> 161

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 161

gtaatcttct ggattg 16

<210> 162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 162

tccccgtatc aaaaaa 16

<210> 163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 163

cacttgtctt gggtgg 16

<210> 164

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 164

aacagtaaga gggcag 16

<210> 165

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 165

gcaaagccac ccttcc 16

<210> 166

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 166

tcttccagca agacct 16

<210> 167

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 167

atacatttct tttacg 16

<210> 168

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 168

gattcatttc cttcac 16

<210> 169

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 169

gaaaccgctg gcaggt 16

<210> 170

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 170

tccaggaaag gccaag 16

<210> 171

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 171

taactggctt ccagga 16

<210> 172

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 172

aaaaatgtcc catcca 16

<210> 173

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 173

gtcaaaaaga tgcaga 16

<210> 174

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 174

gatttatgtt ccttaa 16

<210> 175

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 175

aacaaacaga ggagcg 16

<210> 176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 176

gcctgggagt ccccgg 16

<210> 177

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 177

gtgcagttcc gtagtc 16

<210> 178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 178

actataattg gcacga 16

<210> 179

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 179

tctttgggat tctata 16

<210> 180

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 180

ggagtaatag taaata 16

<210> 181

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 181

ctgctcacta agcttg 16

<210> 182

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 182

gtattaatat tctgac 16

<210> 183

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 183

ggagatcctt tttatt 16

<210> 184

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 184

gactccatga ggtttt 16

<210> 185

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 185

gggtacatgg cagtgg 16

<210> 186

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 186

gcagttctta atatca 16

<210> 187

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 187

tgaagtgctg tgtggg 16

<210> 188

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 188

tccgcttgga gaatta 16

<210> 189

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 189

gttaaagcag cataat 16

<210> 190

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 190

agatgtaaag atagga 16

<210> 191

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 191

agttcattcc ctaggt 16

<210> 192

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 192

gttccttttc agagtc 16

<210> 193

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 193

agtacaaact aaattc 16

<210> 194

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 194

gaggttttcc taaata 16

<210> 195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 195

ttgtaaatga gtcggt 16

<210> 196

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 196

ctgtaggatt ttacat 16

<210> 197

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 197

cagagttgtt ccaccc 16

<210> 198

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 198

aatgaacgga agttta 16

<210> 199

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 199

aaccaatccc aacact 16

<210> 200

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 200

ttcagacaga tgcagc 16

<210> 201

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 201

cagtctcaaa aacggg 16

<210> 202

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 202

acctttactt cattcc 16

<210> 203

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 203

acgggaattt ccattg 16

<210> 204

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 204

aagtggaccc cattgc 16

<210> 205

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 205

ttcagcagaa agtggg 16

<210> 206

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 206

cgcagagcca gtaggg 16

<210> 207

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 207

aaaagcccaa aatagg 16

<210> 208

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 208

ctggcattga gacggg 16

<210> 209

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 209

agcactggca ttgaga 16

<210> 210

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 210

taagaagcac tggcat 16

<210> 211

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 211

tgagataaga agcact 16

<210> 212

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 212

ggagaggctg agataa 16

<210> 213

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 213

aggagaggct gagata 16

<210> 214

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 214

gtgcaggaga ggctga 16

<210> 215

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 215

gagtgcagga gaggct 16

<210> 216

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 216

ggagtgcagg agaggc 16

<210> 217

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 217

taaaggagtg caggag 16

<210> 218

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 218

gtaaaggagt gcagga 16

<210> 219

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 219

gggtaaagga gtgcag 16

<210> 220

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 220

ctggcatcga gacggg 16

<210> 221

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 221

gcactggcat cgagac 16

<210> 222

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 222

gaagcactgg catcga 16

<210> 223

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 223

cctgaattta cagcat 16

<210> 224

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 224

tgaaactgag agtgcg 16

<210> 225

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 225

cgagcggtga aactga 16

<210> 226

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 226

ccaagatcga gcggtg 16

<210> 227

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 227

gtgggtccca agatcg 16

<210> 228

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 228

agctgagggc agcggt 16

<210> 229

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 229

gactcggagc tgaggg 16

<210> 230

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 230

cgccctggac tcggag 16

<210> 231

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 231

ctgcactcgc cctgga 16

<210> 232

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 232

ctctgctctg cactcg 16

<210> 233

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 233

ccgcccgctc tgctct 16

<210> 234

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 234

gggtcctccg cccgct 16

<210> 235

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 235

ccgtccgcgc ccgcgc 16

<210> 236

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 236

gccgccctcc aggttc 16

<210> 237

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 237

ctcggccgcc gccctc 16

<210> 238

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 238

tctccgcctc ggccgc 16

<210> 239

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 239

gccgaactct ccgcct 16

<210> 240

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 240

ccgcgctcat gccgaa 16

<210> 241

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 241

cagctcaccg cgctca 16

<210> 242

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 242

cggagcttcc cgttgc 16

<210> 243

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 243

ccactggcgg agcttc 16

<210> 244

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 244

cgcggttgta gtcctg 16

<210> 245

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 245

tcctcctcgc ggttgt 16

<210> 246

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 246

cttgaagagc gcggcg 16

<210> 247

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 247

agtgcccaag ccttga 16

<210> 248

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 248

tcctttaaac agtgcc 16

<210> 249

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 249

cggaactttc ctttaa 16

<210> 250

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 250

gccttctcgg aacttt 16

<210> 251

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 251

tgtcgatgcc ttctcg 16

<210> 252

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 252

tccggcttgt cgatgc 16

<210> 253

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 253

cgtcttccag gtggga 16

<210> 254

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 254

ttgctcttgt tcaaag 16

<210> 255

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 255

cgctcaacca gttcct 16

<210> 256

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 256

ctggctccgc tcaacc 16

<210> 257

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 257

tgtccagctg gctccg 16

<210> 258

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 258

tctgagatgt ccagct 16

<210> 259

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 259

acactttgta cgggtc 16

<210> 260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 260

ggctccctca ggaaca 16

<210> 261

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 261

ttggctcctt ttttgg 16

<210> 262

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 262

gagctgcttg gctcct 16

<210> 263

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 263

ccagggtgag ctgctt 16

<210> 264

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 264

ctgcgggtcc tccagg 16

<210> 265

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 265

tggacatctg cgggtc 16

<210> 266

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 266

tggctcatgg acatct 16

<210> 267

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 267

ttgtcatggt gtaggg 16

<210> 268

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 268

agcgaagggt aaggcg 16

<210> 269

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 269

catgtagttg tgaacc 16

<210> 270

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 270

gtggcatcat gtagtt 16

<210> 271

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 271

cagcttcggt cgaggg 16

<210> 272

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 272

gtccctccag cttcgg 16

<210> 273

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 273

ccgggtgtgg ctgatc 16

<210> 274

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 274

ggacattggt acggga 16

<210> 275

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 275

cgtcatggga cattgg 16

<210> 276

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 276

cagtggtggc cgcggg 16

<210> 277

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 277

caagctgggc cttgcc 16

<210> 278

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 278

attttcacaa gctggg 16

<210> 279

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 279

aaaggttcct gtcacc 16

<210> 280

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 280

cataaaaggt tcctgt 16

<210> 281

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 281

agcataaaag gttcct 16

<210> 282

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 282

caagcataaa aggttc 16

<210> 283

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 283

cacaagcata aaaggt 16

<210> 284

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 284

gggcacaagc ataaaa 16

<210> 285

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 285

atgcttggct ctgtgg 16

<210> 286

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 286

ccatgggaga tccggc 16

<210> 287

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 287

cgtatgtcca tgggag 16

<210> 288

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 288

gtccaggttg ctggcg 16

<210> 289

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 289

gggaacagga cctggt 16

<210> 290

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 290

gccattgtcc tctggg 16

<210> 291

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 291

tcctctggcc attgtc 16

<210> 292

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 292

gcagcttctc aatgtt 16

<210> 293

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 293

ggtggctcag cagctt 16

<210> 294

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 294

accacgcccc tctcca 16

<210> 295

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 295

ccagaggacc acgccc 16

<210> 296

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 296

gcacagtctt ttcgca 16

<210> 297

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 297

ctgctctggc acagtc 16

<210> 298

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 298

gtagatcctg ctctgg 16

<210> 299

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 299

gggcccgtcc cagtag 16

<210> 300

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 300

tctctccagt ttgttg 16

<210> 301

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 301

aaagagcttg caggtc 16

<210> 302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 302

aagaactgct gtgtgt 16

<210> 303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 303

ctctgacaag aactgc 16

<210> 304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 304

cttgcagctc tgacaa 16

<210> 305

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 305

gagcggccgt ggtgag 16

<210> 306

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 306

tggcagggag cggccg 16

<210> 307

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 307

ggaatcttgg caggga 16

<210> 308

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 308

tccaaagcat agagtc 16

<210> 309

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 309

tggaaactcc tctcca 16

<210> 310

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 310

gagctttctt tgcctc 16

<210> 311

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 311

tagcagaggt tctacg 16

<210> 312

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 312

ttgtctggct agcaga 16

<210> 313

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 313

agttgtctgg ctagca 16

<210> 314

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 314

atagttgtct ggctag 16

<210> 315

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 315

atatagttgt ctggct 16

<210> 316

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 316

aatgtccact gttttg 16

<210> 317

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 317

tgctgatgtg ttctgg 16

<210> 318

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 318

atagatctgt ggtaat 16

<210> 319

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 319

atggcggata gatctg 16

<210> 320

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 320

tagaggaatg gcggat 16

<210> 321

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 321

tcttgaatag aggaat 16

<210> 322

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 322

cactcatctt gacatt 16

<210> 323

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 323

aagaccccgt atcccc 16

<210> 324

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 324

aaatcacttg tcttgg 16

<210> 325

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 325

ctttcactaa agtcaa 16

<210> 326

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 326

gcagtcaatt ggacgc 16

<210> 327

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 327

taagagggca gtcaat 16

<210> 328

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 328

tccacttctg aattcc 16

<210> 329

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 329

ctgaactgaa atctcc 16

<210> 330

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 330

tcaaccgctg aactga 16

<210> 331

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 331

attctcctca accgct 16

<210> 332

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 332

cttgtctcgc cgcaat 16

<210> 333

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 333

ttccatgctt gtctcg 16

<210> 334

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 334

tcagatgtca ctgatt 16

<210> 335

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 335

agctcatctg ccaatc 16

<210> 336

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 336

ttgaaataag ctcatc 16

<210> 337

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 337

tctacagaac acaaga 16

<210> 338

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 338

atggcagtct acagaa 16

<210> 339

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 339

atcaatgatg gcagtc 16

<210> 340

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 340

acagtgatca tcaatg 16

<210> 341

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 341

aattttcaca gtgatc 16

<210> 342

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 342

cttggtcaat tttcac 16

<210> 343

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 343

cacatcactt ggtcaa 16

<210> 344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 344

taaagagcgc atttca 16

<210> 345

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 345

aacaaattaa agagcg 16

<210> 346

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 346

ctaatctaca acaaat 16

<210> 347

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 347

gcaagttttc tctgtc 16

<210> 348

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 348

ctagtcagtg tcaata 16

<210> 349

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 349

catcactcta gtcagt 16

<210> 350

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 350

aagcagtcat cactct 16

<210> 351

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 351

gcacagacat acctac 16

<210> 352

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 352

caatttacat cttact 16

<210> 353

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 353

gcttcttcaa tttaca 16

<210> 354

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 354

gcagctccta cataca 16

<210> 355

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 355

caagaactgc agctcc 16

<210> 356

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 356

gtcttccaca agaact 16

<210> 357

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 357

agcaagtgtc ttccac 16

<210> 358

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 358

cttcactcag caagtg 16

<210> 359

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 359

cagtcaaaga ttcatt 16

<210> 360

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 360

tacaggcacg gcttca 16

<210> 361

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 361

ccaaggctac aggcac 16

<210> 362

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 362

ggcctcccca aggcta 16

<210> 363

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 363

ccaggaaacc gctggc 16

<210> 364

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 364

gacccacacc aggaaa 16

<210> 365

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 365

gcagagggac ccacac 16

<210> 366

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 366

ttactaactg gcttcc 16

<210> 367

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 367

aggaagttta ctaact 16

<210> 368

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 368

gactcaagaa aatagg 16

<210> 369

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 369

gttttttgac tcaaga 16

<210> 370

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 370

catccaagag tagcgc 16

<210> 371

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 371

gtaggacaga caaaaa 16

<210> 372

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 372

ctagattgta ggacag 16

<210> 373

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 373

gacattacta gattgt 16

<210> 374

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 374

ttacttagac attact 16

<210> 375

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 375

ttaaccatta cttaga 16

<210> 376

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 376

gagggtcaaa aagatg 16

<210> 377

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 377

gcatctctaa agaatg 16

<210> 378

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 378

gaagaatttt agcatc 16

<210> 379

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 379

tttatgcgaa gaattt 16

<210> 380

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 380

cttcttcttt atgcga 16

<210> 381

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 381

ttaagattta tgttcc 16

<210> 382

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 382

ggcaacagtt caagta 16

<210> 383

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 383

acagaagggc aacagt 16

<210> 384

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 384

tacttggaca gaaggg 16

<210> 385

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 385

agttaagtac ttggac 16

<210> 386

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 386

aacagatagt taagta 16

<210> 387

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 387

gccaaacaaa cagagg 16

<210> 388

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 388

ctggacagcc aaacaa 16

<210> 389

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 389

ctgatcgctg gacagc 16

<210> 390

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 390

gccatggctg atcgct 16

<210> 391

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 391

tagtgtcgcc atggct 16

<210> 392

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 392

cctcctttag tgtcgc 16

<210> 393

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 393

cggctcctcc tccttt 16

<210> 394

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 394

gagtccccgg ctcctc 16

<210> 395

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 395

tcctggcagt gctctc 16

<210> 396

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 396

tggtgggtcc tggcag 16

<210> 397

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 397

catcctgctt ccagtg 16

<210> 398

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 398

gtcagctcca tcctgc 16

<210> 399

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 399

ttccgtagtc agctcc 16

<210> 400

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 400

gagtgtgcag ttccgt 16

<210> 401

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 401

gcccactgag tgtgca 16

<210> 402

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 402

gcagaaacag cccact 16

<210> 403

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 403

gaagcataga acagat 16

<210> 404

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 404

gcacgaggaa gcatag 16

<210> 405

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 405

aattggcacg aggaag 16

<210> 406

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 406

ataattggca cgagga 16

<210> 407

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 407

ctataattgg cacgag 16

<210> 408

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 408

aactataatt ggcacg 16

<210> 409

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 409

caaactataa ttggca 16

<210> 410

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 410

gtcaaactat aattgg 16

<210> 411

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 411

ggccctgtca aactat 16

<210> 412

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 412

attttaaggc cctgtc 16

<210> 413

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 413

ccaagtaatt ttaagg 16

<210> 414

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 414

gcatttggaa aaagcc 16

<210> 415

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 415

ggattctata aataga 16

<210> 416

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 416

gaggtctttg ggattc 16

<210> 417

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 417

gcaagtggag gtcttt 16

<210> 418

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 418

tacttaagca agtgga 16

<210> 419

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 419

ataggtatac ttaagc 16

<210> 420

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 420

gtaagtgata ggtata 16

<210> 421

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 421

gtactttctc aaaacc 16

<210> 422

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 422

tactgctgta ctttct 16

<210> 423

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 423

cccagtctac tgctgt 16

<210> 424

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 424

ggcctggagg tgacgc 16

<210> 425

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 425

gagaaacggc ctggag 16

<210> 426

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 426

gtagtatgag aaacgg 16

<210> 427

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 427

atatcctgta gtatga 16

<210> 428

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 428

atagtaaata tcctgt 16

<210> 429

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 429

cctgggagta atagta 16

<210> 430

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 430

tgctgatcct gggagt 16

<210> 431

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 431

aatcttctgc tgatcc 16

<210> 432

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 432

gctacgcaat cttctg 16

<210> 433

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 433

acacacattt gagagc 16

<210> 434

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 434

ccattagaaa agcagg 16

<210> 435

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 435

taggtgcttg ttgaat 16

<210> 436

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 436

aggcacttac taggtg 16

<210> 437

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 437

gatacagcag gcactt 16

<210> 438

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 438

atgtagggat acagca 16

<210> 439

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 439

ctgtgtaatg taggga 16

<210> 440

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 440

ggctgaactg tgtaat 16

<210> 441

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 441

tgataaaggc tgaact 16

<210> 442

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 442

ctaagcttga taaagg 16

<210> 443

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 443

ctcactgctc actaag 16

<210> 444

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 444

ttcagtgctc actgct 16

<210> 445

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 445

ataatgtttc agtgct 16

<210> 446

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 446

ctgactttaa tattag 16

<210> 447

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 447

gtcttttctg tagtta 16

<210> 448

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 448

gttctctact gtttgt 16

<210> 449

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 449

ggagaatttg ggctgg 16

<210> 450

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 450

ttagagagga gaattt 16

<210> 451

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 451

gacactttta gagagg 16

<210> 452

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 452

tcttgtggac actttt 16

<210> 453

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 453

cacccttct tgtgga 16

<210> 454

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 454

gaataaacac cccttc 16

<210> 455

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 455

gaaatgtgtt ggaaga 16

<210> 456

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 456

actccatgag gttttc 16

<210> 457

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 457

tgactccatg aggttt 16

<210> 458

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 458

gatgactcca tgaggt 16

<210> 459

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 459

aagatgactc catgag 16

<210> 460

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 460

atgaaagtgt gtgcaa 16

<210> 461

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 461

gcactgcatg aaagtg 16

<210> 462

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 462

ctacaaagag cactgc 16

<210> 463

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 463

ctgttagcta caaaga 16

<210> 464

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 464

atcttcactg ttagct 16

<210> 465

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 465

gaggtaaatc ttcact 16

<210> 466

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 466

gcagaacgag gtaaat 16

<210> 467

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 467

cctctgagca gaacga 16

<210> 468

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 468

agcaaggcct ctgagc 16

<210> 469

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 469

gctccacagc aaggcc 16

<210> 470

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 470

cagtggagct ccacag 16

<210> 471

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 471

catggcagtg gagctc 16

<210> 472

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 472

tacatggcag tggagc 16

<210> 473

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 473

ggtacatggc agtgga 16

<210> 474

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 474

tgggtacatg gcagtg 16

<210> 475

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 475

actgggtaca tggcag 16

<210> 476

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 476

ctactgggta catggc 16

<210> 477

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 477

caaaccctac tgggta 16

<210> 478

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 478

gaaatgtcaa acccta 16

<210> 479

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 479

ggctaatgaa atgtca 16

<210> 480

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 480

gttgcatggc taatga 16

<210> 481

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 481

tatccatgtt gcatgg 16

<210> 482

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 482

ctgctgccca atacat 16

<210> 483

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 483

acacagtctg ctgccc 16

<210> 484

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 484

tcacgaaaca cagtct 16

<210> 485

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 485

ctgcagttca cgaaac 16

<210> 486

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 486

tacatcactg cagttc 16

<210> 487

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 487

agatgtatac atcact 16

<210> 488

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 488

cccaaaatac tttgca 16

<210> 489

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 489

gataatatac cccaaa 16

<210> 490

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 490

cccttaggat aatata 16

<210> 491

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 491

ttatcttccc ttagga 16

<210> 492

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 492

gtgaaacagc agttct 16

<210> 493

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 493

gggccccgtg aaacag 16

<210> 494

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 494

caggtaaggg ccccgt 16

<210> 495

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 495

agggtcacag gtaagg 16

<210> 496

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 496

agcaaagagg gtcaca 16

<210> 497

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 497

ggttaaatat tcttca 16

<210> 498

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 498

tctttgaagt gctgtg 16

<210> 499

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 499

gacagcttct ttgaag 16

<210> 500

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 500

cttccaagac agcttc 16

<210> 501

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 501

agacagactt ccaaga 16

<210> 502

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 502

gctcctgaga cagact 16

<210> 503

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 503

acagggtgct cctgag 16

<210> 504

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 504

ggagaattaa gaagac 16

<210> 505

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 505

agcatccgct tggaga 16

<210> 506

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 506

gaaatggagc atccgc 16

<210> 507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 507

agcaattgaa atggag 16

<210> 508

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 508

gtcacaaagc aattga 16

<210> 509

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 509

cactgttaaa gcagca 16

<210> 510

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 510

tcagctccac tgttaa 16

<210> 511

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 511

ggccccagcc aagaag 16

<210> 512

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 512

aggtagtggc cccagc 16

<210> 513

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 513

gtcaacatac acatag 16

<210> 514

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 514

gatcactcag aatttt 16

<210> 515

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 515

taccctggat cactca 16

<210> 516

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 516

taggtcatac cctgga 16

<210> 517

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 517

cattccctag gtcata 16

<210> 518

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 518

agctagttca ttccct 16

<210> 519

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 519

atttcatagc tagttc 16

<210> 520

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 520

cctgagtatt tcatag 16

<210> 521

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 521

tcctaaccct gagtat 16

<210> 522

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 522

acaagtgcta ggattc 16

<210> 523

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 523

tcctgagaca agtgct 16

<210> 524

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 524

ttcagagtcc tgagac 16

<210> 525

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 525

cctttttcaga gtcctg 16

<210> 526

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 526

cgttccttttt cagagt 16

<210> 527

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 527

gccgttcctt ttcaga 16

<210> 528

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 528

aagccgttcc ttttca 16

<210> 529

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 529

atgaggaagc cgttcc 16

<210> 530

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 530

tatcaagaca aggaat 16

<210> 531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 531

tccactttat caagac 16

<210> 532

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 532

tctagtttgc caattc 16

<210> 533

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 533

actaaattct agtttg 16

<210> 534

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 534

actgagtaca aactaa 16

<210> 535

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 535

actgtccact gagtac 16

<210> 536

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 536

caacagcact gtccac 16

<210> 537

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 537

aaatcttcaa cagcac 16

<210> 538

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 538

agtcctcaaa tcttca 16

<210> 539

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 539

ctttaacaag tcctca 16

<210> 540

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 540

cagtgctctt taacaa 16

<210> 541

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 541

tatgacccag tgctct 16

<210> 542

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 542

tttttccata tgaccc 16

<210> 543

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 543

ggagacacat acattt 16

<210> 544

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 544

aatgcacctg ggagac 16

<210> 545

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 545

accaagaaat gcacct 16

<210> 546

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 546

caagacataa accaag 16

<210> 547

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 547

cttgaggttt tcctaa 16

<210> 548

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 548

tgcttgaggt tttcct 16

<210> 549

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 549

aattactgct tgaggt 16

<210> 550

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 550

gagatattaa ttactg 16

<210> 551

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 551

gttccaggag atatta 16

<210> 552

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 552

ctatagtgtt ccagga 16

<210> 553

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 553

tggttctcta tagtgt 16

<210> 554

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 554

ggtcacttgg ttctct 16

<210> 555

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 555

atgagtcggt cacttg 16

<210> 556

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 556

aatgagtcgg tcactt 16

<210> 557

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 557

taaatgagtc ggtcac 16

<210> 558

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 558

tgtaaatgag tcggtc 16

<210> 559

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 559

gttgtaaatg agtcgg 16

<210> 560

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 560

cagttgtaaa tgagtc 16

<210> 561

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 561

ttcagttgta aatgag 16

<210> 562

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 562

ctaggtttca gttgta 16

<210> 563

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 563

gggcttccta ggtttc 16

<210> 564

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 564

aactctcctg ttttcg 16

<210> 565

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 565

ggcgactaac tctcct 16

<210> 566

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 566

tctgtagggc gactaa 16

<210> 567

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 567

ctgggttttc tgtagg 16

<210> 568

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 568

agtctagctg ggtttt 16

<210> 569

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 569

acccaatagt ctagct 16

<210> 570

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 570

tctttttagt tcatac 16

<210> 571

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 571

gcacagtctc ttttta 16

<210> 572

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 572

caccatggca cagtct 16

<210> 573

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 573

tttttctcac catggc 16

<210> 574

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 574

atttcactgt aggatt 16

<210> 575

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 575

gctgctcatt tcactg 16

<210> 576

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 576

tgtaagggct gctcat 16

<210> 577

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 577

acaatactgt aagggc 16

<210> 578

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 578

acctacctgc ccttgg 16

<210> 579

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 579

cactaatacc tacctg 16

<210> 580

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 580

gctttttcaa acacta 16

<210> 581

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 581

caaagaccag cttttt 16

<210> 582

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 582

cctcgctcaa agacca 16

<210> 583

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 583

tttatgccct cgctca 16

<210> 584

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 584

agctgtattt atgccc 16

<210> 585

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 585

ttgttccacc cctggg 16

<210> 586

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 586

ctcccagagt tgttcc 16

<210> 587

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 587

acccaagact cccaga 16

<210> 588

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 588

tgcgagtacc caagac 16

<210> 589

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 589

caagaggtgc gagtac 16

<210> 590

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 590

gagcatcaac aaagcc 16

<210> 591

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 591

cctggcggag catcaa 16

<210> 592

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 592

tggccttcct ggcgga 16

<210> 593

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 593

acacaagtgg ccttcc 16

<210> 594

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 594

ctgaattgtt actaaa 16

<210> 595

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 595

actggatctg aattgt 16

<210> 596

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 596

agtttacact ggatct 16

<210> 597

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 597

gagcaatgaa cggaag 16

<210> 598

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 598

gtgactggag agcaat 16

<210> 599

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 599

aactttcacc tgtggg 16

<210> 600

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 600

ccttaaccaa tcccaa 16

<210> 601

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 601

ataaagacct taacca 16

<210> 602

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 602

cgtaatacaa ataaag 16

<210> 603

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 603

gatgcagctg gccaca 16

<210> 604

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 604

accattcaga cagatg 16

<210> 605

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 605

ttcacgcacc attcag 16

<210> 606

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 606

gagagccttc acgcac 16

<210> 607

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 607

aaggtctgag agcctt 16

<210> 608

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 608

ggtgtgtaag gtctga 16

<210> 609

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 609

acaaaatggt gtgtaa 16

<210> 610

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 610

gtaaaacata acttac 16

<210> 611

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 611

tcgagatcag tctcaa 16

<210> 612

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 612

acctgcatcg agatca 16

<210> 613

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 613

caaggagatc cacctg 16

<210> 614

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 614

tatcaggatc tcaagg 16

<210> 615

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 615

aacaggctat caggat 16

<210> 616

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 616

ttcctgtaac aggcta 16

<210> 617

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 617

actgaccttt acttca 16

<210> 618

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 618

cctcaaagct gtgaaa 16

<210> 619

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 619

gcatgttcct caaagc 16

<210> 620

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 620

ttcttatgca tgttcc 16

<210> 621

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 621

gctacatttc ttatgc 16

<210> 622

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 622

ctacttcagc tacatt 16

<210> 623

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 623

gtcccctcta cttcag 16

<210> 624

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 624

tggcccttct ctcacg 16

<210> 625

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 625

gccggcctgg cccttc 16

<210> 626

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 626

ttggcctgcc ggcctg 16

<210> 627

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 627

aggagggttg gcctgc 16

<210> 628

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 628

ccattggagg agggtt 16

<210> 629

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 629

aatttccatt ggagga 16

<210> 630

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 630

ggaatttcca ttggag 16

<210> 631

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 631

cgggaatttc cattgg 16

<210> 632

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 632

cacgggaatt tccatt 16

<210> 633

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 633

aacacgggaa tttcca 16

<210> 634

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 634

gcaacacggg aatttc 16

<210> 635

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 635

gtctcagttt gaagca 16

<210> 636

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 636

cccatctgtc tcagtt 16

<210> 637

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 637

gttaagtccc atctgt 16

<210> 638

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 638

attgcctgtt aagtcc 16

<210> 639

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 639

ggcagttctt tcagca 16

<210> 640

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 640

acctgctggc agttct 16

<210> 641

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 641

gggtcctacc tgctgg 16

<210> 642

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 642

caagctttca tttggg 16

<210> 643

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 643

ggaaattcaa gctttc 16

<210> 644

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 644

acgcagagcc agtagg 16

<210> 645

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 645

aaacgcagag ccagta 16

<210> 646

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 646

caaaacgcag agccag 16

<210> 647

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 647

tcctttccta cagatc 16

<210> 648

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 648

gtgaagcatc ctttcc 16

<210> 649

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 649

tcagtttgtg aagcat 16

<210> 650

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 650

atctacctca gtttgt 16

<210> 651

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 651

tagcattatc tacctc 16

<210> 652

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 652

gacagcatag cattat 16

<210> 653

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 653

taccaacgac agcata 16

<210> 654

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 654

tgatgtatac caacga 16

<210> 655

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 655

gcagagcaat ttacat 16

<210> 656

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 656

ttgctttgca gagcaa 16

<210> 657

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 657

cttaagctaa actcct 16

<210> 658

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 658

atgacgactt aagcta 16

<210> 659

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 659

atattagaga ctgtat 16

<210> 660

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 660

ctccatcaat catgat 16

<210> 661

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 661

gaatgctctc catcaa 16

<210> 662

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 662

gcaagctgaa tgctct 16

<210> 663

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 663

atctaaggca agctga 16

<210> 664

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 664

ttacagcatc taaggc 16

<210> 665

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 665

aatgttcagc ttttcc 16

<210> 666

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 666

acgccttaat gttcag 16

<210> 667

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 667

gacttcggga gatacg 16

<210> 668

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 668

cacagaggac ttcggg 16

<210> 669

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 669

cccttcccgc tccgaa 16

<210> 670

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 670

aggctcgggc agagcc 16

<210> 671

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 671

gagcaccgcg ccggag 16

<210> 672

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 672

atgtggagct cctcct 16

<210> 673

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 673

gccccgaata ggaccc 16

<210> 674

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 674

ccgggttcct ccaccc 16

<210> 675

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 675

cctggcggcc tccacg 16

<210> 676

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 676

aggctcctac ccgcct 16

<210> 677

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 677

tgccgtgtca gggtcg 16

<210> 678

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 678

gagtctttga ggctgc 16

<210> 679

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 679

acaggcgcgg acgcac 16

<210> 680

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 680

cgagaagaga ggctga 16

<210> 681

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 681

gacacatttt ctgggt 16

<210> 682

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 682

gatgctcaga atgaag 16

<210> 683

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 683

ctatgctgaa ccccac 16

<210> 684

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 684

aattctccta tgctga 16

<210> 685

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 685

agtgatgaga tattcc 16

<210> 686

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 686

tccagatgca gattcc 16

<210> 687

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 687

tcacctgaag gatttg 16

<210> 688

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 688

atgcataaca cggtgt 16

<210> 689

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 689

acacagcctc gccctc 16

<210> 690

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 690

agcaccgtgt ggaaag 16

<210> 691

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 691

accctcccca acttaa 16

<210> 692

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 692

ctggcaccaa aagtac 16

<210> 693

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 693

actggcattg agacgg 16

<210> 694

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 694

cactggcatt gagacg 16

<210> 695

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 695

gcactggcat tgagac 16

<210> 696

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 696

aagcactggc attgag 16

<210> 697

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 697

gaagcactgg cattga 16

<210> 698

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 698

agaagcactg gcattg 16

<210> 699

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 699

ataagaagca ctggca 16

<210> 700

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 700

gataagaagc actggc 16

<210> 701

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 701

gagataagaa gcactg 16

<210> 702

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 702

ctgagataag aagcac 16

<210> 703

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 703

ggtaaaggag tgcagg 16

<210> 704

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 704

actggcatcg agacgg 16

<210> 705

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 705

cactggcatc gagacg 16

<210> 706

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 706

agcactggca tcgaga 16

<210> 707

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 707

aagcactggc atcgag 16

<210> 708

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 708

ggaagcactg gcatcg 16

<210> 709

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 709

ataggaagca ctggca 16

<210> 710

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 710

gataggaagc actggc 16

<210> 711

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 711

agataggaag cactgg 16

<210> 712

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 712

gagataggaa gcactg 16

<210> 713

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 713

tgagatagga agcact 16

<210> 714

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 714

ctgagatagg aagcac 16

<210> 715

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 715

ggatgccacc atccca 16

<210> 716

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 716

ggagtgatct ctgtgg 16

<210> 717

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 717

gtaggtaggc acctgt 16

<210> 718

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 718

gagggagctc attttg 16

<210> 719

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 719

aaaggccaaa ttgcaa 16

<210> 720

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 720

ctgcagccaa ggataa 16

<210> 721

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 721

ggcgcgctcc cttccc 16

<210> 722

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 722

cccttccccg cgactc 16

<210> 723

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 723

ttgccttcgc tcactc 16

<210> 724

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 724

aggcgcggac gcacgg 16

<210> 725

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 725

ctacctttt tggctc 16

<210> 726

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 726

tgccttgtga cataaa 16

<210> 727

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 727

atattccaac aggcgg 16

<210> 728

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 728

tgaacccttc atcaga 16

<210> 729

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 729

agaccaggat tcgcca 16

<210> 730

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 730

cactacctgc agccaa 16

<210> 731

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 731

agagtggtac acctct 16

<210> 732

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 732

gtctctacct actcca 16

<210> 733

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 733

aacacctgat cttgct 16

<210> 734

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 734

accatgttcc tgaaga 16

<210> 735

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 735

ctcttgtgag gcaaag 16

<210> 736

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 736

gcgcccaatc accttc 16

<210> 737

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 737

atcgaatctg cccaaa 16

<210> 738

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 738

aaagtcccat cgaatc 16

<210> 739

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 739

caaagcaagt gtctaa 16

<210> 740

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 740

ctcacacaca ggatgt 16

<210> 741

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 741

gaggaggagg acttat 16

<210> 742

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 742

tattactctt aggcac 16

<210> 743

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 743

gtgccttctt tatagt 16

<210> 744

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 744

ctagaggtgc cttctt 16

<210> 745

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 745

tgccagaggg caagat 16

<210> 746

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 746

gctgtttatt tcctac 16

<210> 747

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 747

cgagatataa atagct 16

<210> 748

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 748

gccgagatat aaatag 16

<210> 749

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 749

gcaggtttca tttcat 16

<210> 750

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 750

gggcaggttt catttc 16

<210> 751

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 751

agagtgggtg ttggcc 16

<210> 752

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 752

atggaacccc aaaatc 16

<210> 753

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 753

gctgccactg gtaact 16

<210> 754

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 754

tcgcccatga gttgaa 16

<210> 755

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 755

agttcatgta aagtct 16

<210> 756

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 756

tcggtccaca tacctg 16

<210> 757

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 757

cttggagaag tcccgt 16

<210> 758

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 758

cctgtggtgg aactct 16

<210> 759

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 759

aagaggcgac tgctga 16

<210> 760

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 760

actgttttaa gaggcg 16

<210> 761

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 761

atagtgcaat gaaatg 16

<210> 762

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 762

gggaacctga aaagag 16

<210> 763

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 763

gaggttcgct gaattg 16

<210> 764

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 764

atctggatga gcttac 16

<210> 765

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 765

agcttagtta tctggg 16

<210> 766

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 766

gaacaccatg cccaac 16

<210> 767

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 767

gagctcttcc agatcc 16

<210> 768

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 768

tagtcgcgca agtcta 16

<210> 769

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 769

atccttaatt atgcag 16

<210> 770

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 770

gtgtttggtg ggaatc 16

<210> 771

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 771

ctaacttaca ggacta 16

<210> 772

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 772

tagtgctgtg cagacc 16

<210> 773

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 773

gggctgtccc tagtgc 16

<210> 774

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 774

aatgtcacgc ccgcaa 16

<210> 775

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 775

ggcctcccgc ttgtgg 16

<210> 776

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 776

gaacagtaac ttgact 16

<210> 777

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 777

aactctgagt agactt 16

<210> 778

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 778

gagcaccagc catcgg 16

<210> 779

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 779

gaccaattta tgccat 16

<210> 780

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 780

cacgcaatgg caaaag 16

<210> 781

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 781

tcctttgggt gctttc 16

<210> 782

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 782

ctcttactcc gctgag 16

<210> 783

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 783

acacaccagg ttaaac 16

<210> 784

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 784

agtgtaactg aggact 16

<210> 785

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 785

tgttacttgc cacagt 16

<210> 786

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 786

atgcaagccc gttaat 16

<210> 787

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 787

atgagaactt tgatgt 16

<210> 788

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 788

aagtcaatca ctggag 16

<210> 789

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 789

ttagcaattc ctgttg 16

<210> 790

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 790

gctaactggc ctcaaa 16

<210> 791

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 791

cttcatttac tgttac 16

<210> 792

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 792

caacagagct gagagt 16

<210> 793

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 793

ctcacgagca cctcag 16

<210> 794

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 794

cttgtctccc ccagag 16

<210> 795

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 795

ccacctccat tctaac 16

<210> 796

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 796

gagccgccac atcagc 16

<210> 797

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 797

ccaccctccg tctcac 16

<210> 798

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 798

tatagcactc tcctat 16

<210> 799

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 799

caagacaaat cttctg 16

<210> 800

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 800

tatgccatgg acaagt 16

<210> 801

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 801

ccaggttaaa caggaa 16

<210> 802

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 802

gacttaattc tgggtt 16

<210> 803

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 803

actgagatat cctgca 16

<210> 804

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 804

aactgagagt gcgagg 16

<210> 805

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 805

aaacagtgcc caagcc 16

<210> 806

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 806

catcatgtag ttgtga 16

<210> 807

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 807

tgtcaaagag cttgca 16

<210> 808

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 808

gctgatgtgt tctggt 16

<210> 809

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 809

cagtaagagg gcagtc 16

<210> 810

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 810

catcacttgg tcaatt 16

<210> 811

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 811

cctacaagca gtcatc 16

<210> 812

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 812

ctacaggcac ggcttc 16

<210> 813

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 813

tactagattg taggac 16

<210> 814

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 814

caacagttca agtatt 16

<210> 815

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 815

ttccagtggt gggtcc 16

<210> 816

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 816

caagtggagg tctttg 16

<210> 817

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 817

atgagaaacg gcctgg 16

<210> 818

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 818

aatgtaggga tacagc 16

<210> 819

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 819

aataaacacc ccttct 16

<210> 820

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 820

ctccacagca aggcct 16

<210> 821

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 821

gttcacgaaa cacagt 16

<210> 822

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 822

caaagagggt cacagg 16

<210> 823

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 823

ccctaggtca taccct 16

<210> 824

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 824

cttcaacagc actgtc 16

<210> 825

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 825

ctgtagggcg actaac 16

<210> 826

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 826

ctaataccta cctgcc 16

<210> 827

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 827

gcacacacaa gtggcc 16

<210> 828

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 828

agcaatgaac ggaagt 16

<210> 829

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 829

ggctatcagg atctca 16

<210> 830

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 830

ccccattgcc tgttaa 16

<210> 831

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 831

acagcatagc attatc 16

<210> 832

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 832

gacgacttaa gctaaa 16

<210> 833

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 833

atttacagca tctaag 16

<210> 834

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 834

gctcatcccg tccagc 16

<210> 835

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 835

ggagagcgga ggcggg 16

<210> 836

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 836

ctccacgcgc ggagga 16

<210> 837

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 837

gggcaccccg ccccga 16

<210> 838

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 838

gcacggacga acgcgc 16

<210> 839

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 839

acgaaaacag ccgccg 16

<210> 840

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 840

gagcaaattg agacca 16

<210> 841

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 841

gcgcataggt ccttca 16

<210> 842

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 842

ccacataact caggca 16

<210> 843

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 843

atgagatatt cctctc 16

<210> 844

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 844

cagcaactcc cttggg 16

<210> 845

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 845

caacaggcgg acacgc 16

<210> 846

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 846

atggagatac ttgtac 16

<210> 847

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 847

gctgagataa gaagca 16

<210> 848

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 848

gcacacgcag cctcta 16

<210> 849

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 849

ccactattcg agagaa 16

<210> 850

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 850

cctgaacatg actggg 16

<210> 851

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 851

gaatttcagg agctag 16

<210> 852

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 852

gcacagaaca cctgat 16

<210> 853

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 853

agctgatgga gaaacg 16

<210> 854

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 854

ctaaatcacc ctggtc 16

<210> 855

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 855

gaactaatgt ccccag 16

<210> 856

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 856

gagaattcca aacctt 16

<210> 857

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 857

gtcttaggtg ttcaag 16

<210> 858

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 858

cagcaggttt tgagac 16

<210> 859

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 859

catgtaaagt ctgctg 16

<210> 860

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 860

atataacggt gtttca 16

<210> 861

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 861

acccatttaa tctgtc 16

<210> 862

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 862

cattctaaca gataac 16

<210> 863

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 863

acacacctga caacca 16

<210> 864

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 864

gcatgacagg gcgagg 16

<210> 865

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 865

tgctttgggc accaaa 16

<210> 866

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 866

gcccagcaag aggcac 16

<210> 867

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 867

tagataacat gagagt 16

<210> 868

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 868

caaatgactt agtcag 16

<210> 869

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 869

gtcacgcccg caaaag 16

<210> 870

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 870

ggatggaaca gtaact 16

<210> 871

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 871

agtcacgcaa tggcaa 16

<210> 872

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 872

gaggaatgag cactct 16

<210> 873

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 873

ggttacgctt attttt 16

<210> 874

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 874

gctagatagc attctt 16

<210> 875

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 875

tgccacagtt gaaccc 16

<210> 876

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 876

tagcatcaga gctaga 16

<210> 877

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 877

ctggattgat gtgata 16

<210> 878

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 878

actactattg tggaaa 16

<210> 879

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 879

gtgacttaat tctggg 16

<210> 880

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 880

gtgaaactga gagtgc 16

<210> 881

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 881

taaacagtgc ccaagc 16

<210> 882

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 882

ggatttccgg gtgtgg 16

<210> 883

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 883

caagaactgc tgtgtg 16

<210> 884

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 884

ggtaatcttc tggatt 16

<210> 885

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 885

acagtaagag ggcagt 16

<210> 886

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 886

acacatcact tggtca 16

<210> 887

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 887

acctacaagc agtcat 16

<210> 888

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 888

gctacaggca cggctt 16

<210> 889

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 889

attactagat tgtagg 16

<210> 890

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 890

gggcaacagt tcaagt 16

<210> 891

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 891

ccgtagtcag ctccat 16

<210> 892

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 892

agcaagtgga ggtctt 16

<210> 893

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 893

tatgagaaac ggcctg 16

<210> 894

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 894

taatgtaggg atacag 16

<210> 895

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 895

agaataaaca cccctt 16

<210> 896

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 896

ggcagtggag ctccac 16

<210> 897

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 897

gcagttcacg aaacac 16

<210> 898

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 898

cagcaaagag ggtcac 16

<210> 899

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 899

tccctaggtc ataccc 16

<210> 900

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 900

tcaaatcttc aacagc 16

<210> 901

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 901

gtctagctgg gttttc 16

<210> 902

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 902

actaatacct acctgc 16

<210> 903

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 903

acgcacacac aagtgg 16

<210> 904

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 904

ctggagagca atgaac 16

<210> 905

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 905

taacaggcta tcagga 16

<210> 906

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 906

gggaagtgga ccccat 16

<210> 907

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 907

cgacagcata gcatta 16

<210> 908

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 908

atatgacgac ttaagc 16

<210> 909

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 909

gaatttacag catcta 16

<210> 910

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 910

gtccggttag ctcatc 16

<210> 911

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 911

gggagagcgg aggcgg 16

<210> 912

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 912

tcccaacccg cttctc 16

<210> 913

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 913

cacgaggcac cgcact 16

<210> 914

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 914

gaacgcacgg acgaac 16

<210> 915

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 915

gacgaaaaca gccgcc 16

<210> 916

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 916

tctgagagca aattga 16

<210> 917

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 917

acccacataa ctcagg 16

<210> 918

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 918

gcatagtgat gagata 16

<210> 919

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 919

gttgacaaat aaggta 16

<210> 920

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 920

ccaacaggcg gacacg 16

<210> 921

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 921

aggacaatgg agatac 16

<210> 922

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 922

agtgcaggag aggctg 16

<210> 923

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 923

agaaaacccc cctctc 16

<210> 924

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 924

caccactatt cgagag 16

<210> 925

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 925

gataacctga acatga 16

<210> 926

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 926

acgcaagtct gaattt 16

<210> 927

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 927

gacaatgttg tatgaa 16

<210> 928

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 928

gaccaactgg aaaacc 16

<210> 929

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 929

cctaaatcac cctggt 16

<210> 930

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 930

cagaactaat gtcccc 16

<210> 931

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 931

gatgagaatt ccaaac 16

<210> 932

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 932

acccacacaa gtctta 16

<210> 933

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 933

tcaacagcag gttttg 16

<210> 934

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 934

gttcatgtaa agtctg 16

<210> 935

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 935

aaaatataac ggtgtt 16

<210> 936

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 936

ggagaagtcc cgtgga 16

<210> 937

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 937

cgccgaagtc aacagg 16

<210> 938

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 938

catgagggtg acacac 16

<210> 939

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 939

cagcatgaca gggcga 16

<210> 940

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 940

gacatatttg ctttgg 16

<210> 941

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 941

agcttagtca ccacgg 16

<210> 942

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 942

ctagataaca tgagag 16

<210> 943

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 943

ccaaatgact tagtca 16

<210> 944

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 944

caataaaatg tcacgc 16

<210> 945

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 945

agggatggaa cagtaa 16

<210> 946

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 946

cgggagataa agaaca 16

<210> 947

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 947

tgcaagagga atgagc 16

<210> 948

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 948

gggttacgct tatttt 16

<210> 949

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 949

aatgaagatc cactag 16

<210> 950

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 950

ttttagtgtt acttgc 16

<210> 951

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 951

aaatagcatc agagct 16

<210> 952

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 952

aactggattg atgtga 16

<210> 953

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 953

aaaactacta ttgtgg 16

<210> 954

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 954

gccaaagtga cttaat 16

<210> 955

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 955

aagaatggcg catagg 16

<210> 956

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 956

ggtgaaactg agagtg 16

<210> 957

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 957

ttaaacagtg cccaag 16

<210> 958

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 958

tggtacggga tttccg 16

<210> 959

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 959

acaagaactg ctgtgt 16

<210> 960

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 960

tggtaatctt ctggat 16

<210> 961

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 961

aaaacagtaa gagggc 16

<210> 962

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 962

gtaaacacat cacttg 16

<210> 963

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 963

tacctacaag cagtca 16

<210> 964

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 964

ggctacaggc acggct 16

<210> 965

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 965

cattactaga ttgtag 16

<210> 966

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 966

cagaagggca acagtt 16

<210> 967

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 967

actgagtgtg cagttc 16

<210> 968

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 968

aagcaagtgg aggtct 16

<210> 969

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 969

gtatgagaaa cggcct 16

<210> 970

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 970

gtaatgtagg gataca 16

<210> 971

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 971

gaagaataaa cacccc 16

<210> 972

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 972

tggcagtgga gctcca 16

<210> 973

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 973

catcactgca gttcac 16

<210> 974

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 974

cttcagcaaa gagggt 16

<210> 975

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 975

catagctagt tcattc 16

<210> 976

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 976

tccatatgac ccagtg 16

<210> 977

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 977

caatagtcta gctggg 16

<210> 978

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 978

caaacactaa taccta 16

<210> 979

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 979

gtaactgaca cgcaca 16

<210> 980

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 980

gggcatgtga ctggag 16

<210> 981

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 981

gtaacaggct atcagg 16

<210> 982

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 982

gcaaaacgca gagcca 16

<210> 983

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 983

acgacagcat agcatt 16

<210> 984

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 984

tatatgacga cttaag 16

<210> 985

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 985

tcctgaattt acagca 16

<210> 986

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 986

cgggagagcg gaggcg 16

<210> 987

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 987

ccgcactcac tcgcag 16

<210> 988

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 988

ccacgaggca ccgcac 16

<210> 989

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 989

acgagaacgc acggac 16

<210> 990

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 990

agacgaaaac agccgc 16

<210> 991

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 991

actaaggaca gctgtg 16

<210> 992

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 992

gaaagaatgg cgcata 16

<210> 993

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 993

ttcaacttgt gaccca 16

<210> 994

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 994

tgcatagtga tgagat 16

<210> 995

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 995

taacacggtg ttgaca 16

<210> 996

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 996

tccaacaggc ggacac 16

<210> 997

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 997

gatcataaag gacaat 16

<210> 998

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 998

aaggagtgca ggagag 16

<210> 999

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 999

gagaaaaccc ccctct 16

<210> 1000

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1000

acacaccact attcga 16

<210> 1001

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1001

caaggataac ctgaac 16

<210> 1002

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1002

gcagtaaacg caagtc 16

<210> 1003

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1003

ctgaagacaa tgttgt 16

<210> 1004

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1004

tagcagggca cgctct 16

<210> 1005

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1005

tcctaaatca ccctgg 16

<210> 1006

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1006

accagaacta atgtcc 16

<210> 1007

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1007

ggcaagatga gaattc 16

<210> 1008

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1008

gagatataaa tagctg 16

<210> 1009

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1009

aactatctta ttcctc 16

<210> 1010

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1010

aaaaatataa cggtgt 16

<210> 1011

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1011

aacacttgga gaagtc 16

<210> 1012

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1012

agtcaagccc caagcc 16

<210> 1013

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1013

gcatgagggt gacaca 16

<210> 1014

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1014

tcccacgcgg gaggct 16

<210> 1015

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1015

ggacatattt gctttg 16

<210> 1016

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1016

ttccagctta gtcacc 16

<210> 1017

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1017

cctagataac atgaga 16

<210> 1018

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1018

cccaaatgac ttagtc 16

<210> 1019

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1019

acaataaaat gtcacg 16

<210> 1020

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1020

ctccagggat ggaaca 16

<210> 1021

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1021

gaccacagtg aagtcg 16

<210> 1022

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1022

gcttactgtg attctg 16

<210> 1023

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1023

aagggttacg cttatt 16

<210> 1024

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1024

atggatagtt tctcat 16

<210> 1025

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1025

tcctaaccct accctt 16

<210> 1026

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1026

gaaatagcat cagagc 16

<210> 1027

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1027

atccatgtca acttta 16

<210> 1028

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1028

caaaactact attgtg 16

<210> 1029

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1029

agccaaagtg acttaa 16

<210> 1030

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1030

cgacagtccg gttagc 16

<210> 1031

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1031

ttccacactg gatatg 16

<210> 1032

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1032

atcgagcggt gaaact 16

<210> 1033

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1033

tcggaacttt ccttta 16

<210> 1034

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1034

cattggtacg ggattt 16

<210> 1035

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1035

gacaagaact gctgtg 16

<210> 1036

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1036

ggatagatct gtggta 16

<210> 1037

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1037

caaaacagta agaggg 16

<210> 1038

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1038

gcgcatttca gtaaat 16

<210> 1039

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1039

catacctaca agcagt 16

<210> 1040

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1040

caaggctaca ggcacg 16

<210> 1041

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1041

acattactag attgta 16

<210> 1042

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1042

ttggacagaa gggcaa 16

<210> 1043

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1043

aaacagccca ctgagt 16

<210> 1044

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1044

taagcaagtg gaggtc 16

<210> 1045

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1045

agtatgagaa acggcc 16

<210> 1046

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1046

tgtaatgtag ggatac 16

<210> 1047

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1047

gcaagatgac tccatg 16

<210> 1048

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1048

atggcagtgg agctcc 16

<210> 1049

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1049

atacatcact gcagtt 16

<210> 1050

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1050

gggttaaata ttcttc 16

<210> 1051

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1051

tcatagctag ttcatt 16

<210> 1052

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1052

aaccaagaaa tgcacc 16

<210> 1053

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1053

ccaatagtct agctgg 16

<210> 1054

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1054

tcaaacacta atacct 16

<210> 1055

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1055

agtaactgac acgcac 16

<210> 1056

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1056

ttaaccaatc ccaaca 16

<210> 1057

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1057

tgtaacaggc tatcag 16

<210> 1058

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1058

agcaaaacgc agagcc 16

<210> 1059

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1059

aacgacagca tagcat 16

<210> 1060

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1060

atatatgacg acttaa 16

<210> 1061

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1061

gccttaatgt tcagct 16

<210> 1062

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1062

gccttggacg gccccg 16

<210> 1063

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1063

ccggagcagg cccggg 16

<210> 1064

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1064

ccgacacgcg ccgctc 16

<210> 1065

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1065

agccacgagg caccgc 16

<210> 1066

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1066

ggaaacgaga acgcac 16

<210> 1067

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1067

tgagagacga aaacag 16

<210> 1068

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1068

gcctaggact aaggac 16

<210> 1069

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1069

aagaaagaat ggcgca 16

<210> 1070

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1070

tgctgaaccc cacagg 16

<210> 1071

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1071

atgcatagtg atgaga 16

<210> 1072

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1072

cataacacgg tgttga 16

<210> 1073

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1073

ttccaacagg cggaca 16

<210> 1074

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1074

catggaggat cataaa 16

<210> 1075

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1075

aggaagcact ggcatc 16

<210> 1076

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1076

taaacttggc tgtggg 16

<210> 1077

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1077

ttccaacaat agcaac 16

<210> 1078

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1078

gagcagtaaa cgcaag 16

<210> 1079

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1079

aaccatgttc ctgaag 16

<210> 1080

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1080

actagcaggg cacgct 16

<210> 1081

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1081

tctaatggtg ctccta 16

<210> 1082

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1082

gatgagggac cagaac 16

<210> 1083

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1083

gggcaagatg agaatt 16

<210> 1084

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1084

ccgagatata aatagc 16

<210> 1085

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1085

tatcatgcat accaaa 16

<210> 1086

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1086

tggtagaatg tgatat 16

<210> 1087

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1087

gcaaaaaata taacgg 16

<210> 1088

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1088

cgtcaaggag gcctgg 16

<210> 1089

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1089

ctctactgga gtcaag 16

<210> 1090

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1090

tgcatgaggg tgacac 16

<210> 1091

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1091

ggcgagtggc gggtag 16

<210> 1092

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1092

ctgaagctta gttatc 16

<210> 1093

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1093

actcaatgtg cacctt 16

<210> 1094

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1094

ccctagataa catgag 16

<210> 1095

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1095

acttacagga ctattt 16

<210> 1096

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1096

gacaaatctt ctgcct 16

<210> 1097

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1097

tgtaactctg agtaga 16

<210> 1098

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1098

gtagaccaca gtgaag 16

<210> 1099

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1099

aagcaagagc ttactg 16

<210> 1100

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1100

agtttaaggg ttacgc 16

<210> 1101

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1101

aatggatagt ttctca 16

<210> 1102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1102

tctaacccta atccta 16

<210> 1103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1103

gttcaagatt aaacca 16

<210> 1104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1104

ttgcatccat gtcaac 16

<210> 1105

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1105

gtatagttct caacca 16

<210> 1106

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1106

tccatagatc aacatg 16

<210> 1107

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1107

ccaaggataa cctgaa 16

<210> 1108

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1108

gatcgagcgg tgaaac 16

<210> 1109

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1109

aagcgcaccg caggcg 16

<210> 1110

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1110

gacattggta cgggat 16

<210> 1111

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1111

tgacaagaac tgctgt 16

<210> 1112

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1112

gcggatagat ctgtgg 16

<210> 1113

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1113

cgctgaactg aaatct 16

<210> 1114

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1114

aaagagcgca tttcag 16

<210> 1115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1115

acatacctac aagcag 16

<210> 1116

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1116

ccccaaggct acaggc 16

<210> 1117

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1117

agacattact agattg 16

<210> 1118

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1118

agtacttgga cagaag 16

<210> 1119

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1119

gaggaagcat agaaca 16

<210> 1120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1120

cttaagcaag tggagg 16

<210> 1121

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1121

tagtatgaga aacggc 16

<210> 1122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1122

gtgtaatgta gggata 16

<210> 1123

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1123

tgcaagatga ctccat 16

<210> 1124

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1124

acatggcagt ggagct 16

<210> 1125

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1125

gtatacatca ctgcag 16

<210> 1126

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1126

ctttgaagtg ctgtgt 16

<210> 1127

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1127

ttcatagcta gttcat 16

<210> 1128

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1128

ttgaggtttt cctaaa 16

<210> 1129

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1129

cccaatagtc tagctg 16

<210> 1130

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1130

gaccagcttt ttcaaa 16

<210> 1131

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1131

aagtaactga cacgca 16

<210> 1132

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1132

accttaacca atccca 16

<210> 1133

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1133

ctgtaacagg ctatca 16

<210> 1134

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1134

cagcaaaacg cagagc 16

<210> 1135

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1135

ccaacgacag catagc 16

<210> 1136

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1136

tatatatgac gactta 16

<210> 1137

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1137

cgccttaatg ttcagc 16

<210> 1138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1138

aggcagttgt gccgtc 16

<210> 1139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1139

ccggaccccg gagcag 16

<210> 1140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1140

cccgacacgc gccgct 16

<210> 1141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1141

ttcagccacg aggcac 16

<210> 1142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1142

gtggaaacga gaacgc 16

<210> 1143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1143

cagagacgcg gtgaga 16

<210> 1144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1144

tgcctaggac taagga 16

<210> 1145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1145

gctaaaccca aaatac 16

<210> 1146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1146

tcctatgctg aacccc 16

<210> 1147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1147

taccatgcat agtgat 16

<210> 1148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1148

tgcataacac ggtgtt 16

<210> 1149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1149

gcatattcca acaggc 16

<210> 1150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1150

actcatggag gatcat 16

<210> 1151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1151

taggaagcac tggcat 16

<210> 1152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1152

gtaaacttgg ctgtgg 16

<210> 1153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1153

tggtattttt ccgttc 16

<210> 1154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1154

gccaaggata acctga 16

<210> 1155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1155

agccagagca gtaaac 16

<210> 1156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1156

actgaaccat gttcct 16

<210> 1157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1157

caactagcag ggcacg 16

<210> 1158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1158

ttctaatggt gctcct 16

<210> 1159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1159

gcacatcaat gtttta 16

<210> 1160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1160

aaagatgcca gagggc 16

<210> 1161

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1161

tgccgagata taaata 16

<210> 1162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1162

gtatcatgca taccaa 16

<210> 1163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1163

gccttaatgg tgattt 16

<210> 1164

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1164

acaaaaggtt cccgcg 16

<210> 1165

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1165

cagaagatct ctactg 16

<210> 1166

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1166

ctgcatgagg gtgaca 16

<210> 1167

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1167

gaagagttgg cggtgg 16

<210> 1168

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1168

cctgaagctt agttat 16

<210> 1169

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1169

acgcagtgca cctgtg 16

<210> 1170

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1170

ctccaaccct agataa 16

<210> 1171

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1171

aacttacagg actatt 16

<210> 1172

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1172

agacaaatct tctgcc 16

<210> 1173

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1173

ctgaactgtg taactc 16

<210> 1174

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1174

tagtagacca cagtga 16

<210> 1175

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1175

caccaggtta aacagg 16

<210> 1176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1176

tagtttaagg gttacg 16

<210> 1177

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1177

ctccagggaa tggata 16

<210> 1178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1178

gaaaactcta acccta 16

<210> 1179

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1179

ttatatactg gttggt 16

<210> 1180

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1180

ttagaggaca gtgact 16

<210> 1181

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1181

tgtatagttc tcaacc 16

<210> 1182

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1182

ttccatagat caacat 16

<210> 1183

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1183

ccctaagttt aattta 16

<210> 1184

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1184

agatcgagcg gtgaaa 16

<210> 1185

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1185

tcaaagcgca ccgcag 16

<210> 1186

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1186

tgggacattg gtacgg 16

<210> 1187

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1187

ctgacaagaa ctgctg 16

<210> 1188

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1188

ggcggataga tctgtg 16

<210> 1189

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1189

aaccgctgaa ctgaaa 16

<210> 1190

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1190

ttaaagagcg catttc 16

<210> 1191

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1191

gacataccta caagca 16

<210> 1192

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1192

aaccgctggc aggtgg 16

<210> 1193

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1193

ttagacatta ctagat 16

<210> 1194

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1194

aagtacttgg acagaa 16

<210> 1195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1195

cacgaggaag cataga 16

<210> 1196

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1196

acttaagcaa gtggag 16

<210> 1197

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1197

tgtagtatga gaaacg 16

<210> 1198

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1198

gctgaactgt gtaatg 16

<210> 1199

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1199

gtgcaagatg actcca 16

<210> 1200

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1200

gtacatggca gtggag 16

<210> 1201

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1201

tgtatacatc actgca 16

<210> 1202

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1202

agcttctttg aagtgc 16

<210> 1203

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1203

tttcatagct agttca 16

<210> 1204

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1204

gcttgaggtt ttccta 16

<210> 1205

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1205

tcatacccaa tagtct 16

<210> 1206

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1206

cgctcaaaga ccagct 16

<210> 1207

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1207

aaagtaactg acacgc 16

<210> 1208

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1208

gaccttaacc aatccc 16

<210> 1209

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1209

gacctttact tcattc 16

<210> 1210

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1210

tctcagcaaa acgcag 16

<210> 1211

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1211

accaacgaca gcatag 16

<210> 1212

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1212

ttatatatga cgactt 16

<210> 1213

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1213

tcgcaggcag ttgtgc 16

<210> 1214

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1214

cgccggaccc cggagc 16

<210> 1215

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1215

ccaaaggctc ccgaca 16

<210> 1216

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1216

cccttcagcc acgagg 16

<210> 1217

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1217

cgtggaaacg agaacg 16

<210> 1218

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1218

tctgagtgag cttgcc 16

<210> 1219

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1219

tgcataggca tccttc 16

<210> 1220

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1220

attaattctc ctatgc 16

<210> 1221

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1221

tattaccatg catagt 16

<210> 1222

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1222

aatgcataac acggtg 16

<210> 1223

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1223

agcatattcc aacagg 16

<210> 1224

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1224

gtgaaaacac tcatgg 16

<210> 1225

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1225

gctgagatag gaagca 16

<210> 1226

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1226

agtaaacttg gctgtg 16

<210> 1227

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1227

tggtaggtag gcacct 16

<210> 1228

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1228

cttcactacc tgcagc 16

<210> 1229

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1229

atagagccag agcagt 16

<210> 1230

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1230

cactgaacca tgttcc 16

<210> 1231

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1231

gcaactagca gggcac 16

<210> 1232

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1232

agtgatgtca ggtttt 16

<210> 1233

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1233

aggcacatca atgttt 16

<210> 1234

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1234

taaagatgcc agaggg 16

<210> 1235

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1235

cacgaggttg ccgaga 16

<210> 1236

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1236

ctgtatcatg catacc 16

<210> 1237

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1237

cactgaggcc ttaatg 16

<210> 1238

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1238

aatgaaccct aagttt 16

<210> 1239

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1239

aacaaaaggt tcccgc 16

<210> 1240

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1240

acagaagatc tctact 16

<210> 1241

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1241

gtacagtcca ctccac 16

<210> 1242

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1242

ggcacatgag aaatca 16

<210> 1243

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1243

aactgcagca ccgtgg 16

<210> 1244

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1244

tcacgcagtg cacctg 16

<210> 1245

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1245

tgagaaagca tggctc 16

<210> 1246

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1246

agctaactta caggac 16

<210> 1247

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1247

gtacacaaga caaatc 16

<210> 1248

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1248

tgcctgaact gtgtaa 16

<210> 1249

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1249

aggtagtaga ccacag 16

<210> 1250

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1250

gaacacacca ggttaa 16

<210> 1251

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1251

ctagtttaag ggttac 16

<210> 1252

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1252

ctacaaaatg cctcca 16

<210> 1253

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1253

agaaaactct aaccct 16

<210> 1254

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1254

gattatatac tggttg 16

<210> 1255

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1255

gacttagagg acagtg 16

<210> 1256

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1256

ctgtatagtt ctcaac 16

<210> 1257

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1257

atttttggt tagtcc 16

<210> 1258

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1258

aacagagacg cggtga 16

<210> 1259

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1259

caagatcgag cggtga 16

<210> 1260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1260

ttcaaagcgc accgca 16

<210> 1261

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1261

tgccagtggt ggccgc 16

<210> 1262

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1262

tctgacaaga actgct 16

<210> 1263

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1263

tggcggatag atctgt 16

<210> 1264

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1264

cctcaaccgc tgaact 16

<210> 1265

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1265

attaaagagc gcattt 16

<210> 1266

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1266

agacatacct acaagc 16

<210> 1267

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1267

aggaaaccgc tggcag 16

<210> 1268

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1268

acttagacat tactag 16

<210> 1269

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1269

gttaagtact tggaca 16

<210> 1270

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1270

ggcacgagga agcata 16

<210> 1271

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1271

atacttaagc aagtgg 16

<210> 1272

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1272

ctgtagtatg agaaac 16

<210> 1273

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1273

gataaaggct gaactg 16

<210> 1274

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1274

ctgcatgaaa gtgtgt 16

<210> 1275

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1275

cctactgggt acatgg 16

<210> 1276

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1276

atgtatacat cactgc 16

<210> 1277

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1277

cctgagacag acttcc 16

<210> 1278

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1278

gtatttcata gctagt 16

<210> 1279

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1279

ctgcttgagg ttttcc 16

<210> 1280

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1280

gttcataccc aatagt 16

<210> 1281

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1281

atttatgccc tcgctc 16

<210> 1282

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1282

aaaagtaact gacacg 16

<210> 1283

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1283

taaagacctt aaccaa 16

<210> 1284

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1284

ttatgcatgt tcctca 16

<210> 1285

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1285

ctacagatct cagcaa 16

<210> 1286

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1286

tataccaacg acagca 16

<210> 1287

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1287

tttatatatg acgact 16

<210> 1288

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1288

tagcagaggt tctacc 16

<210> 1289

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1289

aggaacgaag agcagg 16

<210> 1290

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1290

gggattccgc gcgcag 16

<210> 1291

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1291

gcccaaaggc tcccga 16

<210> 1292

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1292

ccggagacct tgaaga 16

<210> 1293

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1293

aaacagagac gcggtg 16

<210> 1294

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1294

acccacccag tgtctg 16

<210> 1295

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1295

ttgcataggc atcctt 16

<210> 1296

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1296

gtgattaatt ctccta 16

<210> 1297

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1297

cactttaaaa gttgac 16

<210> 1298

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1298

gaatgcataa cacggt 16

<210> 1299

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1299

gagaagcata ttccaa 16

<210> 1300

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1300

cttcatcaga ctaagt 16

<210> 1301

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1301

ggctgagata ggaagc 16

<210> 1302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1302

gagtaaactt ggctgt 16

<210> 1303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1303

acccagtggt aggtag 16

<210> 1304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1304

gtacacctct tcacta 16

<210> 1305

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1305

catagagcca gagcag 16

<210> 1306

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1306

gccaaagagc ccaatt 16

<210> 1307

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1307

gtccgacgca ccgcgg 16

<210> 1308

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1308

acaagcagtg atgtca 16

<210> 1309

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1309

ctcttaggca catcaa 16

<210> 1310

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1310

ttaaagatgc cagagg 16

<210> 1311

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1311

tcacgaggtt gccgag 16

<210> 1312

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1312

ctgataatta atctgt 16

<210> 1313

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1313

gggtaagcac tgaggc 16

<210> 1314

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1314

tttaagtcat gtgtca 16

<210> 1315

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1315

gaacaaaagg ttcccg 16

<210> 1316

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1316

gacagaagat ctctac 16

<210> 1317

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1317

aaccagtaca gtccac 16

<210> 1318

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1318

aggcacatga gaaatc 16

<210> 1319

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1319

ggcaatggag tctcgc 16

<210> 1320

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1320

tctcacgcag tgcacc 16

<210> 1321

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1321

gcacaattct ctgaga 16

<210> 1322

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1322

tatcaaagat ctccac 16

<210> 1323

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1323

ctttagccca tgctcc 16

<210> 1324

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1324

cactatgcct gaactg 16

<210> 1325

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1325

tcaaaaggta gtagac 16

<210> 1326

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1326

caccgaacac accagg 16

<210> 1327

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1327

tcagactgtg ctgctc 16

<210> 1328

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1328

cctacaaaat gcctcc 16

<210> 1329

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1329

gttatctatg gaaacc 16

<210> 1330

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1330

ggattatata ctggtt 16

<210> 1331

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1331

atggaccacg cagcct 16

<210> 1332

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1332

aggtaatctg tatagt 16

<210> 1333

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1333

ttcatatttg gagcca 16

<210> 1334

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1334

gcccggagga agggcg 16

<210> 1335

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1335

cccaagatcg agcggt 16

<210> 1336

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1336

gttcaaagcg caccgc 16

<210> 1337

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1337

acaagctggg ccttgc 16

<210> 1338

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1338

ggagatccgg cagccc 16

<210> 1339

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1339

acgcttgcag ctctga 16

<210> 1340

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1340

ggaatggcgg atagat 16

<210> 1341

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1341

tcctcaaccg ctgaac 16

<210> 1342

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1342

aattaaagag cgcatt 16

<210> 1343

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1343

cagacatacc tacaag 16

<210> 1344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1344

caggaaaccg ctggca 16

<210> 1345

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1345

tacttagaca ttacta 16

<210> 1346

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1346

tagttaagta cttgga 16

<210> 1347

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1347

tggcacgagg aagcat 16

<210> 1348

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1348

tatacttaag caagtg 16

<210> 1349

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1349

cctgtagtat gagaaa 16

<210> 1350

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1350

ttgataaagg ctgaac 16

<210> 1351

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1351

gagcactgca tgaaag 16

<210> 1352

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1352

ccctactggg tacatg 16

<210> 1353

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1353

gatgtataca tcactg 16

<210> 1354

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1354

gagcatccgc ttggag 16

<210> 1355

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1355

gagtatttca tagcta 16

<210> 1356

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1356

actgcttgag gttttc 16

<210> 1357

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1357

ttttagttca taccca 16

<210> 1358

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1358

tatttatgcc ctcgct 16

<210> 1359

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1359

tctgaattgt tactaa 16

<210> 1360

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1360

aataaagacc ttaacc 16

<210> 1361

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1361

tcttatgcat gttcct 16

<210> 1362

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1362

aagcatcctt tcctac 16

<210> 1363

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1363

gtataccaac gacagc 16

<210> 1364

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1364

ttttatatat gacgac 16

<210> 1365

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1365

gaggacttcg ggagat 16

<210> 1366

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1366

ttaggaacga agagca 16

<210> 1367

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1367

gacaagtggc gcagac 16

<210> 1368

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1368

ctcctacccg cctgct 16

<210> 1369

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1369

ggccggagac cttgaa 16

<210> 1370

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1370

cggcagacgg gagccc 16

<210> 1371

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1371

gaaacagaga cgcggt 16

<210> 1372

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1372

gcggaggttc cttgag 16

<210> 1373

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1373

catacagtgt gattaa 16

<210> 1374

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1374

gaccatgtta cacttt 16

<210> 1375

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1375

ttagaatgca taacac 16

<210> 1376

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1376

tgagaagcat attcca 16

<210> 1377

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1377

ctggagtgaa cccttc 16

<210> 1378

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1378

agaagcactg gcatcg 16

<210> 1379

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1379

tgagagtaaa cttggc 16

<210> 1380

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1380

atccacaatc agcaag 16

<210> 1381

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1381

tggtacacct cttcac 16

<210> 1382

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1382

ccatagagcc agagca 16

<210> 1383

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1383

gtctacttga gtctgt 16

<210> 1384

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1384

gacagagagt ccgacg 16

<210> 1385

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1385

cacaagcagt gatgtc 16

<210> 1386

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1386

tactcttagg cacatc 16

<210> 1387

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1387

tcagaattta gttagt 16

<210> 1388

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1388

atcacgaggt tgccga 16

<210> 1389

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1389

ggctgataat taatct 16

<210> 1390

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1390

attaaagggt aagcac 16

<210> 1391

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1391

tgatagtggt gatgtc 16

<210> 1392

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1392

ggaacaaaag gttccc 16

<210> 1393

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1393

tctgatccgg actctc 16

<210> 1394

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1394

caaaaccagt acagtc 16

<210> 1395

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1395

ccagagcaca cagacg 16

<210> 1396

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1396

gggcaatgga gtctcg 16

<210> 1397

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1397

gtctctcacg cagtgc 16

<210> 1398

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1398

ggcacaattc tctgag 16

<210> 1399

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1399

gatatcaaag atctcc 16

<210> 1400

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1400

aaagacaagt gcccat 16

<210> 1401

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1401

tgtcactatg cctgaa 16

<210> 1402

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1402

acgaagattc aaaagg 16

<210> 1403

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1403

catcaccgaa cacacc 16

<210> 1404

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1404

cctcagactg tgctgc 16

<210> 1405

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1405

acctacaaaa tgcctc 16

<210> 1406

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1406

ggcaaattaa tgcttc 16

<210> 1407

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1407

tctatgggat tatata 16

<210> 1408

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1408

ttatggacca cgcagc 16

<210> 1409

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1409

ttctaggtaa tctgta 16

<210> 1410

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1410

tttcatattt ggagcc 16

<210> 1411

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1411

agtagctggg ccctcg 16

<210> 1412

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1412

cctcaaagtc attgct 16

<210> 1413

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1413

tcccaagatc gagcgg 16

<210> 1414

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1414

tcacaagctg ggcctt 16

<210> 1415

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1415

catgggagat ccggca 16

<210> 1416

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1416

ccgtggtgag caaacg 16

<210> 1417

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1417

aggaatggcg gataga 16

<210> 1418

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1418

cgcaattctc ctcaac 16

<210> 1419

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1419

aaattaaaga gcgcat 16

<210> 1420

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1420

ggcacagaca taccta 16

<210> 1421

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1421

caccaggaaa ccgctg 16

<210> 1422

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1422

cattacttag acatta 16

<210> 1423

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1423

atagttaagt acttgg 16

<210> 1424

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1424

tataattggc acgagg 16

<210> 1425

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1425

gtatacttaa gcaagt 16

<210> 1426

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1426

atcctgtagt atgaga 16

<210> 1427

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1427

cttgataaag gctgaa 16

<210> 1428

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1428

gctacaaaga gcactg 16

<210> 1429

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1429

tcaaacccta ctgggt 16

<210> 1430

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1430

tctataagat gtatac 16

<210> 1431

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1431

aatggagcat ccgctt 16

<210> 1432

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1432

tgctaggatt cctaac 16

<210> 1433

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1433

tactgcttga ggtttt 16

<210> 1434

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1434

tttttagttc ataccc 16

<210> 1435

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1435

gtatttatgc cctcgc 16

<210> 1436

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1436

atctgaattg ttacta 16

<210> 1437

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1437

caccattcag acagat 16

<210> 1438

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1438

ctacatttct tatgca 16

<210> 1439

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1439

tgtgaagcat cctttc 16

<210> 1440

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1440

tgtataccaa cgacag 16

<210> 1441

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1441

gatattagag actgta 16

<210> 1442

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1442

acagaggact tcggga 16

<210> 1443

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1443

cttaggaacg aagagc 16

<210> 1444

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1444

aaacgacaag tggcgc 16

<210> 1445

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1445

gcgaaggctc ctaccc 16

<210> 1446

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1446

cccgaggccg gagacc 16

<210> 1447

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1447

gacggaggcg gcagac 16

<210> 1448

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1448

gaaaagcagc gaaaag 16

<210> 1449

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1449

ggtagagtga gatgcg 16

<210> 1450

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1450

gttctagggt cctcct 16

<210> 1451

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1451

ggcatacagt gtgatt 16

<210> 1452

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1452

agctgaccat gttaca 16

<210> 1453

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1453

cttagaatgc ataaca 16

<210> 1454

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1454

ggcactactt ccaaaa 16

<210> 1455

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1455

ccgaaaagac tggagt 16

<210> 1456

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1456

aagaagcact ggcatc 16

<210> 1457

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1457

cctgagagta aacttg 16

<210> 1458

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1458

ctaatccaca atcagc 16

<210> 1459

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1459

ttaaagagtg gtacac 16

<210> 1460

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1460

ttccatagag ccagag 16

<210> 1461

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1461

caaagcgggt tcacaa 16

<210> 1462

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1462

agacagagag tccgac 16

<210> 1463

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1463

aaccacaagc agtgat 16

<210> 1464

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1464

gtattactct taggca 16

<210> 1465

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1465

gccacaactc tcgcct 16

<210> 1466

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1466

gaaatcacga ggttgc 16

<210> 1467

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1467

tctaataaat gtgctc 16

<210> 1468

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1468

cacattaaag ggtaag 16

<210> 1469

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1469

actattaaga acttgc 16

<210> 1470

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1470

gggaacaaaa ggttcc 16

<210> 1471

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1471

atctgatccg gactct 16

<210> 1472

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1472

gcaaaaccag tacagt 16

<210> 1473

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1473

caacagtgcc agagca 16

<210> 1474

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1474

tcctatggtc agcctc 16

<210> 1475

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1475

cgcaagtcta cagccc 16

<210> 1476

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1476

tggcacaatt ctctga 16

<210> 1477

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1477

gaataggaag atatca 16

<210> 1478

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1478

ggaaagacaa gtgccc 16

<210> 1479

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1479

tcccactgtc actatg 16

<210> 1480

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1480

cacgaagatt caaaag 16

<210> 1481

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1481

agaaaccctc atcacc 16

<210> 1482

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1482

ctttgatgag cagatc 16

<210> 1483

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1483

gagacctaca aaatgc 16

<210> 1484

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1484

gtcttaaggg ttcaag 16

<210> 1485

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1485

gtctatggga ttatat 16

<210> 1486

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1486

tttatggacc acgcag 16

<210> 1487

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1487

gatttctagg taatct 16

<210> 1488

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1488

ttacatccta gaacac 16

<210> 1489

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1489

ttgcatctat aagatg 16

<210> 1490

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1490

tcggagctga gggcag 16

<210> 1491

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1491

gctcaaccag ttcctc 16

<210> 1492

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1492

ggcaaccatt ttcaca 16

<210> 1493

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1493

gtccatggga gatccg 16

<210> 1494

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1494

cagggagcgg ccgtgg 16

<210> 1495

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1495

gaggaatggc ggatag 16

<210> 1496

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1496

ccgcaattct cctcaa 16

<210> 1497

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1497

caaattaaag agcgca 16

<210> 1498

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1498

tggcacagac atacct 16

<210> 1499

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1499

ccacaccagg aaaccg 16

<210> 1500

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1500

ccattactta gacatt 16

<210> 1501

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1501

gatagttaag tacttg 16

<210> 1502

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1502

aaactataat tggcac 16

<210> 1503

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1503

ggtatactta agcaag 16

<210> 1504

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1504

gtaaatatcc tgtagt 16

<210> 1505

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1505

gcttgataaa ggctga 16

<210> 1506

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1506

agctacaaag agcact 16

<210> 1507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1507

gtcaaaccct actggg 16

<210> 1508

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1508

tgaaatggag catccg 16

<210> 1509

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1509

gacaagtgct aggatt 16

<210> 1510

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1510

attactgctt gaggtt 16

<210> 1511

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1511

ctttttagtt catacc 16

<210> 1512

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1512

tgtatttatg ccctcg 16

<210> 1513

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1513

tggatctgaa ttgtta 16

<210> 1514

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1514

acgcaccatt cagaca 16

<210> 1515

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1515

ggaggagggt tggcct 16

<210> 1516

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1516

ttgtgaagca tccttt 16

<210> 1517

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1517

atgtatacca acgaca 16

<210> 1518

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1518

tgatattaga gactgt 16

<210> 1519

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1519

ccacagagga cttcgg 16

<210> 1520

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1520

cccttaggaa cgaaga 16

<210> 1521

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1521

tgcaaacgac aagtgg 16

<210> 1522

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1522

cgcgaaggct cctacc 16

<210> 1523

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1523

tcccgaggcc ggagac 16

<210> 1524

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1524

acggacggag gcggca 16

<210> 1525

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1525

cggtagagtg agatgc 16

<210> 1526

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1526

catcgaactc ctgagt 16

<210> 1527

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1527

attgaggcat acagtg 16

<210> 1528

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1528

aaacacctca gctgac 16

<210> 1529

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1529

gacctaacta aatgtc 16

<210> 1530

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1530

gataaggcac tacttc 16

<210> 1531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1531

cattttatca tccgaa 16

<210> 1532

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1532

ggaagcactg gcattg 16

<210> 1533

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1533

tagcatggat cctgag 16

<210> 1534

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1534

tctaatccac aatcag 16

<210> 1535

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1535

attaaagagt ggtaca 16

<210> 1536

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1536

ctaattccat agagcc 16

<210> 1537

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1537

tcacaaagcg ggttca 16

<210> 1538

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1538

gtctagacag agagtc 16

<210> 1539

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1539

agccagtggc tgaaac 16

<210> 1540

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1540

gtgtattact cttagg 16

<210> 1541

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1541

tgccacaact ctcgcc 16

<210> 1542

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1542

agaaatcacg aggttg 16

<210> 1543

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1543

tcaatgggaa tcacag 16

<210> 1544

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1544

acacattaaa gggtaa 16

<210> 1545

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1545

cactattaag aacttg 16

<210> 1546

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1546

cccacatgtc ccgtgg 16

<210> 1547

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1547

ttgcaagaga acagcc 16

<210> 1548

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1548

tgcaaaacca gtacag 16

<210> 1549

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1549

agcacatgtc aacagt 16

<210> 1550

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1550

aaccagcaca gttctc 16

<210> 1551

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1551

gcgcaagtct acagcc 16

<210> 1552

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1552

atcagaatgg cgagtt 16

<210> 1553

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1553

acctgaatag gaagat 16

<210> 1554

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1554

ttggaaagac aagtgc 16

<210> 1555

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1555

agccatcggc agctga 16

<210> 1556

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1556

tggacccacg aagatt 16

<210> 1557

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1557

cagaaaccct catcac 16

<210> 1558

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1558

aaagaggcac cctcct 16

<210> 1559

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1559

tgctaggaca cagctg 16

<210> 1560

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1560

tcaaaagtct taaggg 16

<210> 1561

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1561

gagaaaactc ctgagt 16

<210> 1562

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1562

ttttatggac cacgca 16

<210> 1563

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1563

cacaactgca gtttga 16

<210> 1564

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1564

ccaaagttac atccta 16

<210> 1565

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1565

ccgcagagag ctagca 16

<210> 1566

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1566

tggactcgga gctgag 16

<210> 1567

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1567

gtccagctgg ctccgc 16

<210> 1568

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1568

tgtcacctgg caacca 16

<210> 1569

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1569

gaacaggacc tggtcc 16

<210> 1570

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1570

agaggaatgg cggata 16

<210> 1571

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1571

acaaattaaa gagcgc 16

<210> 1572

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1572

ttacatctta cttccc 16

<210> 1573

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1573

actaactggc ttccag 16

<210> 1574

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1574

accattactt agacat 16

<210> 1575

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1575

agatagttaa gtactt 16

<210> 1576

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1576

tcaaactata attggc 16

<210> 1577

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1577

aggtatactt aagcaa 16

<210> 1578

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1578

tagtaaatat cctgta 16

<210> 1579

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1579

agcttgataa aggctg 16

<210> 1580

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1580

gttagctaca aagagc 16

<210> 1581

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1581

tgtcaaaccc tactgg 16

<210> 1582

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1582

ccccaaaata ctttgc 16

<210> 1583

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1583

ttgaaatgga gcatcc 16

<210> 1584

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1584

agacaagtgc taggat 16

<210> 1585

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1585

ggagatatta attact 16

<210> 1586

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1586

gctcatttca ctgtag 16

<210> 1587

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1587

ctgtatttat gccctc 16

<210> 1588

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1588

acactggatc tgaatt 16

<210> 1589

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1589

agccttcacg caccat 16

<210> 1590

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1590

cattggagga gggttg 16

<210> 1591

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1591

gtttgtgaag catcct 16

<210> 1592

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1592

gatgtatacc aacgac 16

<210> 1593

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1593

atgatattag agactg 16

<210> 1594

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1594

agcccttacc tcgccc 16

<210> 1595

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1595

ggccgccgtg agcttg 16

<210> 1596

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1596

ccgcgaaggc tcctac 16

<210> 1597

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1597

cacggacgga ggcggc 16

<210> 1598

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1598

ggagtacccg cagaga 16

<210> 1599

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1599

aaccggtaga gtgaga 16

<210> 1600

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1600

cgcagcatcg aactcc 16

<210> 1601

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1601

cattgaggca tacagt 16

<210> 1602

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1602

ataaacacct cagctg 16

<210> 1603

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1603

aggaactgac ctaact 16

<210> 1604

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1604

tgataaggca ctactt 16

<210> 1605

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1605

gcattttatc atccga 16

<210> 1606

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1606

aggaagcact ggcatt 16

<210> 1607

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1607

cacgaagggc agtgcc 16

<210> 1608

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1608

atctaatcca caatca 16

<210> 1609

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1609

cattaaagag tggtac 16

<210> 1610

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1610

actaattcca tagagc 16

<210> 1611

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1611

tgacatgctt tgtcct 16

<210> 1612

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1612

atcagatgat gtctag 16

<210> 1613

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1613

ctccattcaa gccagt 16

<210> 1614

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1614

gcaagctata ttaaag 16

<210> 1615

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1615

caaaagtgcc acaact 16

<210> 1616

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1616

atcagaaatc acgagg 16

<210> 1617

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1617

atcaatggga atcaca 16

<210> 1618

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1618

acacacatta aagggt 16

<210> 1619

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1619

agcatcacta ttaaga 16

<210> 1620

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1620

tggaactcta gtgtcc 16

<210> 1621

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1621

accagaattg caagag 16

<210> 1622

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1622

gtgcaaaacc agtaca 16

<210> 1623

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1623

gagcacatgt caacag 16

<210> 1624

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1624

tcacttgccg ccgcct 16

<210> 1625

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1625

gttctagtcg cgcaag 16

<210> 1626

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1626

aatcagaatg gcgagt 16

<210> 1627

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1627

gtgcagacct gaatag 16

<210> 1628

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1628

ctggaacatt gttgga 16

<210> 1629

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1629

cagaaaatat gtaacg 16

<210> 1630

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1630

cattggaccc acgaag 16

<210> 1631

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1631

gttcagaaac cctcat 16

<210> 1632

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1632

gaaagaggca ccctcc 16

<210> 1633

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1633

taaaagaggt gctagg 16

<210> 1634

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1634

gtatgtagca atgtga 16

<210> 1635

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1635

ctggagagaa ctcatg 16

<210> 1636

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1636

attttatgga ccacgc 16

<210> 1637

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1637

ccacaactgc agtttg 16

<210> 1638

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1638

agcccaaagt tacatc 16

<210> 1639

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1639

cactaagtgg gctctg 16

<210> 1640

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1640

ccgaactctc cgcctc 16

<210> 1641

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1641

ataaaaggtt cctgtc 16

<210> 1642

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1642

tggaatcttg gcaggg 16

<210> 1643

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1643

atagaggaat ggcgga 16

<210> 1644

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1644

aatcagatgt cactga 16

<210> 1645

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1645

cctaatctac aacaaa 16

<210> 1646

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1646

cctacataca ttaata 16

<210> 1647

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1647

tactaactgg cttcca 16

<210> 1648

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1648

aaccattact tagaca 16

<210> 1649

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1649

cagatagtta agtact 16

<210> 1650

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1650

tgtcaaacta taattg 16

<210> 1651

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1651

taggtatact taagca 16

<210> 1652

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1652

gtaatagtaa atatcc 16

<210> 1653

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1653

cactaagctt gataaa 16

<210> 1654

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1654

tgttagctac aaagag 16

<210> 1655

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1655

tgaaatgtca aaccct 16

<210> 1656

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1656

ggataatata ccccaa 16

<210> 1657

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1657

attgaaatgg agcatc 16

<210> 1658

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1658

aggagatatt aattac 16

<210> 1659

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1659

gtaagggctg ctcatt 16

<210> 1660

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1660

ggctagctgt atttat 16

<210> 1661

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1661

ttacactgga tctgaa 16

<210> 1662

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1662

tgtaaggtct gagagc 16

<210> 1663

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1663

tccattggag gagggt 16

<210> 1664

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1664

agtttgtgaa gcatcc 16

<210> 1665

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1665

atgatgtata ccaacg 16

<210> 1666

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1666

catgatatta gagact 16

<210> 1667

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1667

ctggttcgcg ctccgg 16

<210> 1668

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1668

ccggaggccg ccgtga 16

<210> 1669

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1669

cgcactaagt gggctc 16

<210> 1670

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1670

gcacagccgt ccgcct 16

<210> 1671

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1671

cgccacctga tgcctc 16

<210> 1672

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1672

cccacggacg gaggcg 16

<210> 1673

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1673

tgggagtacc cgcaga 16

<210> 1674

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1674

ataaccggta gagtga 16

<210> 1675

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1675

ccgcagcatc gaactc 16

<210> 1676

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1676

ggtcagaatc ttgaaa 16

<210> 1677

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1677

aaacaggaac tgacct 16

<210> 1678

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1678

atgataaggc actact 16

<210> 1679

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1679

agcattttat catccg 16

<210> 1680

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1680

ttaaaggagt gcagga 16

<210> 1681

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1681

cccacgaagg gcagtg 16

<210> 1682

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1682

ccacatctaa tccaca 16

<210> 1683

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1683

gtgaacatgc cactca 16

<210> 1684

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1684

tactaattcc atagag 16

<210> 1685

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1685

atgacatgct ttgtcc 16

<210> 1686

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1686

agcaaaccct gcactc 16

<210> 1687

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1687

ggtaaaggca cattcc 16

<210> 1688

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1688

ttgcaagcta tattaa 16

<210> 1689

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1689

tggtaggtca aactcc 16

<210> 1690

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1690

catcagaaat cacgag 16

<210> 1691

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1691

ggtaactgta tggaac 16

<210> 1692

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1692

gaattaggtg cttaat 16

<210> 1693

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1693

tatagagcat cactat 16

<210> 1694

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1694

gtggaactct agtgtc 16

<210> 1695

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1695

taagaggcga ctgctg 16

<210> 1696

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1696

ctcctataac ttctcc 16

<210> 1697

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1697

tacgagcaca tgtcaa 16

<210> 1698

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1698

tagaatgaga ggtgtc 16

<210> 1699

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1699

taatagtaag ttctag 16

<210> 1700

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1700

aggctaatca gaatgg 16

<210> 1701

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1701

tcagatacac accctc 16

<210> 1702

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1702

aaacggactg gaacat 16

<210> 1703

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1703

gtaactcagg caccac 16

<210> 1704

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1704

gctaaagaac actgct 16

<210> 1705

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1705

gaccatgttc agaaac 16

<210> 1706

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1706

ggaaagaggc accctc 16

<210> 1707

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1707

tatcatatgc ccaata 16

<210> 1708

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1708

tgcaagtatg tagcaa 16

<210> 1709

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1709

aatcactgga gagaac 16

<210> 1710

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1710

cattttatgg accacg 16

<210> 1711

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1711

ggccaatgat tttgtt 16

<210> 1712

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1712

gtaaagccca aagtta 16

<210> 1713

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1713

tgccgaactc tccgcc 16

<210> 1714

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1714

actttgtacg ggtctg 16

<210> 1715

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1715

aagcataaaa ggttcc 16

<210> 1716

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1716

gaccacgccc ctctcc 16

<210> 1717

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1717

agtcacctgg aatctt 16

<210> 1718

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1718

aatagaggaa tggcgg 16

<210> 1719

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1719

gccaatcaga tgtcac 16

<210> 1720

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1720

acctaatcta caacaa 16

<210> 1721

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1721

agctcctaca tacatt 16

<210> 1722

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1722

tttactaact ggcttc 16

<210> 1723

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1723

ggtcaaaaag atgcag 16

<210> 1724

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1724

acagatagtt aagtac 16

<210> 1725

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1725

tttaaggccc tgtcaa 16

<210> 1726

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1726

gataggtata cttaag 16

<210> 1727

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1727

tgggagtaat agtaaa 16

<210> 1728

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1728

tcactaagct tgataa 16

<210> 1729

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1729

cttcactgtt agctac 16

<210> 1730

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1730

ttgcatggct aatgaa 16

<210> 1731

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1731

aggataatat acccca 16

<210> 1732

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1732

caattgaaat ggagca 16

<210> 1733

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1733

cctgagacaa gtgcta 16

<210> 1734

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1734

tctatagtgt tccagg 16

<210> 1735

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1735

ctgtaagggc tgctca 16

<210> 1736

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1736

tcccagagtt gttcca 16

<210> 1737

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1737

tttacactgg atctga 16

<210> 1738

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1738

gtgtaaggtc tgagag 16

<210> 1739

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1739

ttccattgga ggaggg 16

<210> 1740

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1740

cagtttgtga agcatc 16

<210> 1741

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1741

catgatgtat accaac 16

<210> 1742

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1742

tcatgatatt agagac 16

<210> 1743

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1743

gtcgaacctc tggttc 16

<210> 1744

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1744

cgccggaggc cgccgt 16

<210> 1745

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1745

gcgcactaag tgggct 16

<210> 1746

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1746

ggcacagccg tccgcc 16

<210> 1747

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1747

ctgagagccg aggcct 16

<210> 1748

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1748

acccacggac ggaggc 16

<210> 1749

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1749

acagaggtgg gagtac 16

<210> 1750

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1750

tataaccggt agagtg 16

<210> 1751

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1751

acgatgatag ctcacc 16

<210> 1752

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1752

tacattgagg cataca 16

<210> 1753

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1753

cccaagtgag gtcacc 16

<210> 1754

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1754

ggctcctaca tgtttg 16

<210> 1755

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1755

acatgataag gcacta 16

<210> 1756

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1756

gccgaagcat tttatc 16

<210> 1757

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1757

gttaaaggag tgcagg 16

<210> 1758

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1758

tcccacgaag ggcagt 16

<210> 1759

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1759

tcattttgat gtctgg 16

<210> 1760

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1760

gccaatgcaa ctgaat 16

<210> 1761

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1761

gttactaatt ccatag 16

<210> 1762

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1762

gacagatgac atgctt 16

<210> 1763

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1763

gagcaaaccc tgcact 16

<210> 1764

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1764

aggtaaaggc acattc 16

<210> 1765

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1765

tcagattgaa tccata 16

<210> 1766

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1766

agctggtagg tcaaac 16

<210> 1767

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1767

ttcgaggtga ttctcg 16

<210> 1768

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1768

tggtaactgt atggaa 16

<210> 1769

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1769

agaattaggt gcttaa 16

<210> 1770

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1770

ctattataga gcatca 16

<210> 1771

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1771

ggccaacgac tccaca 16

<210> 1772

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1772

ttaagaggcg actgct 16

<210> 1773

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1773

cttatagcac tctcct 16

<210> 1774

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1774

agtacgagca catgtc 16

<210> 1775

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1775

aaggatggga ccgccc 16

<210> 1776

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1776

agattaatag taagtt 16

<210> 1777

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1777

acacaggcta atcaga 16

<210> 1778

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1778

atcagataca caccct 16

<210> 1779

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1779

caaaacggac tggaac 16

<210> 1780

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1780

cgtaactcag gcacca 16

<210> 1781

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1781

gacagctaaa gaacac 16

<210> 1782

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1782

ccacaagaaa gagacc 16

<210> 1783

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1783

cgacaacttt cctgaa 16

<210> 1784

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1784

caaatatcat atgccc 16

<210> 1785

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1785

taataatgct tgcaag 16

<210> 1786

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1786

agtcaatcac tggaga 16

<210> 1787

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1787

attcatttta tggacc 16

<210> 1788

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1788

ggtaatttag gccaat 16

<210> 1789

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1789

ctaaggagac agtaac 16

<210> 1790

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1790

cgctcatgcc gaactc 16

<210> 1791

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1791

tacactttgt acgggt 16

<210> 1792

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1792

gcacaagcat aaaagg 16

<210> 1793

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1793

gaggaccacg cccctc 16

<210> 1794

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1794

gcatagagtc acctgg 16

<210> 1795

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1795

gaatagagga atggcg 16

<210> 1796

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1796

tgccaatcag atgtca 16

<210> 1797

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1797

gacctaatct acaaca 16

<210> 1798

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1798

aagtgtcttc cacaag 16

<210> 1799

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1799

gtttactaac tggctt 16

<210> 1800

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1800

taaagaatga gggtca 16

<210> 1801

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1801

gaacagatag ttaagt 16

<210> 1802

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1802

ttttaaggcc ctgtca 16

<210> 1803

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1803

tgataggtat acttaa 16

<210> 1804

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1804

cgcaatcttc tgctga 16

<210> 1805

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1805

gctcactaag cttgat 16

<210> 1806

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1806

ggtaaatctt cactgt 16

<210> 1807

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1807

atccatgttg catggc 16

<210> 1808

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1808

taggataata tacccc 16

<210> 1809

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1809

gcaattgaaa tggagc 16

<210> 1810

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1810

aggaagccgt tccttt 16

<210> 1811

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1811

ctctatagtg ttccag 16

<210> 1812

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1812

actgtaaggg ctgctc 16

<210> 1813

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1813

gagtacccaa gactcc 16

<210> 1814

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1814

gtttacactg gatctg 16

<210> 1815

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1815

caaaatggtg tgtaag 16

<210> 1816

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1816

gaatttccat tggagg 16

<210> 1817

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1817

ctcagtttgt gaagca 16

<210> 1818

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1818

tcatgatgta taccaa 16

<210> 1819

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1819

aatcatgata ttagag 16

<210> 1820

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1820

ctggaggtcg aacctc 16

<210> 1821

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1821

ggtgagcacc gcgccg 16

<210> 1822

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1822

gcccagctag cgcgca 16

<210> 1823

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1823

gcgcatcccc tgggcg 16

<210> 1824

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1824

ccgctgagag ccgagg 16

<210> 1825

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1825

gggacccacg gacgga 16

<210> 1826

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1826

ctctagacag aggccc 16

<210> 1827

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1827

ttataaccgg tagagt 16

<210> 1828

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1828

ggtttattag ctttct 16

<210> 1829

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1829

ccatatacat tgaggc 16

<210> 1830

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1830

ataaaggacc ccgcca 16

<210> 1831

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1831

ggcaagttct gctgtc 16

<210> 1832

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1832

tttcacatga taaggc 16

<210> 1833

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1833

agccgaagca ttttat 16

<210> 1834

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1834

ctaaaggagt gcagga 16

<210> 1835

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1835

ataagatccc acgaag 16

<210> 1836

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1836

agctaatgag agcttc 16

<210> 1837

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1837

cttgaaaagc caatgc 16

<210> 1838

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1838

ggttactaat tccata 16

<210> 1839

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1839

agacagatga catgct 16

<210> 1840

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1840

tctaaagtcc catcga 16

<210> 1841

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1841

gtaaaggtaa aggcac 16

<210> 1842

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1842

ggtaagatct ccatgg 16

<210> 1843

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1843

gaaagagctg gtaggt 16

<210> 1844

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1844

gccattcgag gtgatt 16

<210> 1845

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1845

accaagctgg gtttgc 16

<210> 1846

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1846

atagaattag gtgctt 16

<210> 1847

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1847

cctattatag agcatc 16

<210> 1848

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1848

ctcgaggcca acgact 16

<210> 1849

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1849

gttttaagag gcgact 16

<210> 1850

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1850

aacttatagc actctc 16

<210> 1851

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1851

agaagtacga gcacat 16

<210> 1852

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1852

gaaggatggg accgcc 16

<210> 1853

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1853

tcacagatta atagta 16

<210> 1854

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1854

cctacacagg ctaatc 16

<210> 1855

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1855

tatcagatac acaccc 16

<210> 1856

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1856

acaaaacgga ctggaa 16

<210> 1857

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1857

tgctactgcg gacatc 16

<210> 1858

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1858

cgacagctaa agaaca 16

<210> 1859

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1859

tagaagccca caagaa 16

<210> 1860

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1860

tacgacaact ttcctg 16

<210> 1861

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1861

gaaagattca gcctct 16

<210> 1862

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1862

gttaataatg cttgca 16

<210> 1863

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1863

ttattaagtc aatcac 16

<210> 1864

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1864

ctcataggtg tacacg 16

<210> 1865

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1865

ctgcagggta atttag 16

<210> 1866

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1866

cagcactcag attcta 16

<210> 1867

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1867

ggcacaagca taaaag 16

<210> 1868

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1868

aaatgagtcg gtcact 16

<210> 1869

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1869

gctcaccgcg ctcatg 16

<210> 1870

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1870

gtacactttg tacggg 16

<210> 1871

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1871

atccagagga ccacgc 16

<210> 1872

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1872

agcatagagt cacctg 16

<210> 1873

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1873

tgaatagagg aatggc 16

<210> 1874

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1874

aataagctca tctgcc 16

<210> 1875

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1875

caagacctaa tctaca 16

<210> 1876

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1876

caagtgtctt ccacaa 16

<210> 1877

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1877

agtttactaa ctggct 16

<210> 1878

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1878

ctaaagaatg agggtc 16

<210> 1879

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1879

gggaacagat agttaa 16

<210> 1880

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1880

aattttaagg ccctgt 16

<210> 1881

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1881

gtgataggta tactta 16

<210> 1882

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1882

acgcaatctt ctgctg 16

<210> 1883

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1883

gctcactgct cactaa 16

<210> 1884

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1884

aggtaaatct tcactg 16

<210> 1885

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1885

acatatccat gttgca 16

<210> 1886

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1886

ttaggataat ataccc 16

<210> 1887

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1887

actgttaaag cagcat 16

<210> 1888

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1888

gaggaagccg ttcctt 16

<210> 1889

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1889

atactgtaag ggctgc 16

<210> 1890

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1890

aagaggtgcg agtacc 16

<210> 1891

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1891

aagtttacac tggatc 16

<210> 1892

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1892

gggcatgtaa aacata 16

<210> 1893

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1893

gggaatttcc attgga 16

<210> 1894

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1894

cctcagtttg tgaagc 16

<210> 1895

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1895

attcatgatg tatacc 16

<210> 1896

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1896

caatcatgat attaga 16

<210> 1897

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1897

gggtaccctg cgctgc 16

<210> 1898

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1898

ccaaatgtgg agctcc 16

<210> 1899

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1899

cgaataggac ccctat 16

<210> 1900

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1900

ggcccgggcg catccc 16

<210> 1901

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1901

ccccgcggtc ccgctg 16

<210> 1902

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1902

acgcacggag agggcg 16

<210> 1903

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1903

agctctagac agaggc 16

<210> 1904

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1904

tttataaccg gtagag 16

<210> 1905

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1905

cgaaaagtca aaatac 16

<210> 1906

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1906

ccccatatac attgag 16

<210> 1907

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1907

acataaagga ccccgc 16

<210> 1908

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1908

tagcaaatgg caagtt 16

<210> 1909

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1909

gaagagatca gctgcc 16

<210> 1910

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1910

tgacagccga agcatt 16

<210> 1911

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1911

gctaaaggag tgcagg 16

<210> 1912

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1912

aataagatcc cacgaa 16

<210> 1913

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1913

acccagctaa tgagag 16

<210> 1914

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1914

ctgcaaatcc ctcttg 16

<210> 1915

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1915

cagttctaag cattgc 16

<210> 1916

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1916

gactaacagg gagact 16

<210> 1917

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1917

gtctaaagtc ccatcg 16

<210> 1918

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1918

cgtgagaatg ttggct 16

<210> 1919

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1919

tagtaggtaa gatctc 16

<210> 1920

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1920

agaaagagct ggtagg 16

<210> 1921

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1921

cccaaagaga gtgggt 16

<210> 1922

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1922

gttgaaagaa ccaagc 16

<210> 1923

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1923

tatagaatta ggtgct 16

<210> 1924

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1924

ggaacaagtg tatctt 16

<210> 1925

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1925

caccacctcg aggcca 16

<210> 1926

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1926

ctgttttaag aggcga 16

<210> 1927

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1927

agccaactta tagcac 16

<210> 1928

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1928

cagaagtacg agcaca 16

<210> 1929

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1929

caagaaggat gggacc 16

<210> 1930

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1930

gctcacagat taatag 16

<210> 1931

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1931

tacacctaca caggct 16

<210> 1932

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1932

ctgcagaaca gacgcg 16

<210> 1933

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1933

tacaaaacgg actgga 16

<210> 1934

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1934

cataatccag tatctg 16

<210> 1935

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1935

tagtcgacag ctaaag 16

<210> 1936

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1936

gtagaagccc acaaga 16

<210> 1937

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1937

aatacgacaa ctttcc 16

<210> 1938

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1938

ttgaaagatt cagcct 16

<210> 1939

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1939

gcatgcaagc ccgtta 16

<210> 1940

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1940

ttgttaacaa tgtatc 16

<210> 1941

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1941

actcataggt gtacac 16

<210> 1942

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1942

gtctgaggga atctgc 16

<210> 1943

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1943

ttaaacagca ctcaga 16

<210> 1944

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1944

gtaaatgagt cggtca 16

<210> 1945

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1945

ccgcagctca ccgcgc 16

<210> 1946

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1946

ctgtacactt tgtacg 16

<210> 1947

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1947

ggcagacctt atgctt 16

<210> 1948

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1948

ggccatccag aggacc 16

<210> 1949

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1949

aagcatagag tcacct 16

<210> 1950

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1950

ttgaatagag gaatgg 16

<210> 1951

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1951

gtctacagaa cacaag 16

<210> 1952

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1952

ttccagcaag acctaa 16

<210> 1953

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1953

gcaagtgtct tccaca 16

<210> 1954

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1954

aagtttacta actggc 16

<210> 1955

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1955

cgaagaattt tagcat 16

<210> 1956

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1956

agggaacaga tagtta 16

<210> 1957

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1957

taattttaag gccctg 16

<210> 1958

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1958

agtgataggt atactt 16

<210> 1959

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1959

agctacgcaa tcttct 16

<210> 1960

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1960

actttttagag aggaga 16

<210> 1961

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1961

acgaggtaaa tcttca 16

<210> 1962

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1962

tacatatcca tgttgc 16

<210> 1963

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1963

ccttaggata atatac 16

<210> 1964

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1964

ccactgttaa agcagc 16

<210> 1965

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1965

aatgaggaag ccgttc 16

<210> 1966

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1966

aatactgtaa gggctg 16

<210> 1967

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1967

ccaagaggtg cgagta 16

<210> 1968

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1968

gaagtttaca ctggat 16

<210> 1969

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1969

atcagtctca aaaacg 16

<210> 1970

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1970

acacgggaat ttccat 16

<210> 1971

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1971

acctcagttt gtgaag 16

<210> 1972

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1972

ttgcagagca atttac 16

<210> 1973

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1973

catcaatcat gatatt 16

<210> 1974

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1974

gctcggagcg acccaa 16

<210> 1975

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1975

ccgaatagga ccccta 16

<210> 1976

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1976

ggccggcccg ggcgca 16

<210> 1977

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1977

caggacccgg ctcccg 16

<210> 1978

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1978

cggacgcacg gagagg 16

<210> 1979

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1979

agggagacag ctctag 16

<210> 1980

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1980

gtatttataa ccggta 16

<210> 1981

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1981

caaattcagg agagcc 16

<210> 1982

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1982

acatattcaa tgcacc 16

<210> 1983

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1983

tgacataaag gacccc 16

<210> 1984

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1984

agccatagca aatggc 16

<210> 1985

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1985

cttttaccca ccaaag 16

<210> 1986

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1986

ttagactgac agccga 16

<210> 1987

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1987

caattagctc ttctat 16

<210> 1988

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1988

ttaaataaga tcccac 16

<210> 1989

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1989

ctagattctc cctgca 16

<210> 1990

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1990

aaccagccct tgctgc 16

<210> 1991

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1991

ctttacacag ttctaa 16

<210> 1992

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1992

actgactaac agggag 16

<210> 1993

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1993

agcaagtgtc taaagt 16

<210> 1994

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1994

tccaagcaat tattcc 16

<210> 1995

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1995

atagtaggta agatct 16

<210> 1996

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1996

tagaaagagc tggtag 16

<210> 1997

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1997

ccccaaagag agtggg 16

<210> 1998

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1998

gcccatgagt tgaaag 16

<210> 1999

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1999

atatagaatt aggtgc 16

<210> 2000

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2000

aggaacaagt gtatct 16

<210> 2001

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2001

acagagccaa cttata 16

<210> 2002

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2002

acccagaagt acgagc 16

<210> 2003

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2003

cccatgaaca ccatgc 16

<210> 2004

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2004

gccaagacca gctctt 16

<210> 2005

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2005

ctacacctac acaggc 16

<210> 2006

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2006

cgctacagct tctgca 16

<210> 2007

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2007

atacaaaacg gactgg 16

<210> 2008

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2008

cacataatcc agtatc 16

<210> 2009

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2009

aggaactagt cgacag 16

<210> 2010

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2010

tgtaactgag gactca 16

<210> 2011

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2011

aaatacgaca actttc 16

<210> 2012

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2012

tgcttgaatt ccttga 16

<210> 2013

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2013

gctcagcatg caagcc 16

<210> 2014

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2014

gcttatcaat gccaag 16

<210> 2015

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2015

aactcatagg tgtaca 16

<210> 2016

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2016

tcaagtaaag tgatca 16

<210> 2017

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2017

ctattaaaca gcactc 16

<210> 2018

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2018

gtgggagtcg gagctc 16

<210> 2019

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2019

gccaaggaca ccacct 16

<210> 2020

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2020

gtatttgtcg agatca 16

<210> 2021

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2021

agttgtaaat gagtcg 16

<210> 2022

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2022

gcggagcttc ccgttg 16

<210> 2023

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2023

aacaatcctg tacact 16

<210> 2024

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2024

gcatagagcc cgtcgg 16

<210> 2025

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2025

aaagcataga gtcacc 16

<210> 2026

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2026

ccgtatcccc gtatca 16

<210> 2027

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2027

tggcagtcta cagaac 16

<210> 2028

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2028

ggcaagtttt ctctgt 16

<210> 2029

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2029

cagcaagtgt cttcca 16

<210> 2030

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2030

gaagtttact aactgg 16

<210> 2031

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2031

gcgaagaatt ttagca 16

<210> 2032

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2032

aagggaacag atagtt 16

<210> 2033

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2033

gtaattttaa ggccct 16

<210> 2034

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2034

aagtgatagg tatact 16

<210> 2035

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2035

gagagctacg caatct 16

<210> 2036

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2036

cacttttaga gaggag 16

<210> 2037

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2037

aacgaggtaa atcttc 16

<210> 2038

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2038

ccaatacata tccatg 16

<210> 2039

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2039

tcccttagga taatat 16

<210> 2040

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2040

tccactgtta aagcag 16

<210> 2041

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2041

gaatgaggaa gccgtt 16

<210> 2042

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2042

caatactgta agggct 16

<210> 2043

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2043

gccaagaggt gcgagt 16

<210> 2044

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2044

ggaagtttac actgga 16

<210> 2045

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2045

atcgagatca gtctca 16

<210> 2046

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2046

caacacggga atttcc 16

<210> 2047

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2047

ctacctcagt ttgtga 16

<210> 2048

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2048

ctaaactcct aagtac 16

<210> 2049

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2049

gctgaatgct ctccat 16

<210> 2050

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2050

gctcagcgca gatggg 16

<210> 2051

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2051

cgcaaggctc ggagcg 16

<210> 2052

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2052

cccgaatagg acccct 16

<210> 2053

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2053

aggcaccttc gcggcc 16

<210> 2054

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2054

cgcggacgca cggaga 16

<210> 2055

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2055

cgcgcaaagg gcaagg 16

<210> 2056

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2056

gggtatttat aaccgg 16

<210> 2057

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2057

tgcctctgtt aggtga 16

<210> 2058

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2058

ttgaaagact aactgg 16

<210> 2059

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2059

tgtgacataa aggacc 16

<210> 2060

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2060

gttggagcag ccatag 16

<210> 2061

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2061

caaaagtacc acaggg 16

<210> 2062

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2062

ttattagact gacagc 16

<210> 2063

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2063

gcaattagct cttcta 16

<210> 2064

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2064

ctatataaaa agtggg 16

<210> 2065

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2065

tgctagattc tccctg 16

<210> 2066

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2066

tggaaaccag cccttg 16

<210> 2067

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2067

acctactcca tcactt 16

<210> 2068

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2068

ctgtaactga ctaaca 16

<210> 2069

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2069

aagcaagtgt ctaaag 16

<210> 2070

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2070

ctacacttcc aagcaa 16

<210> 2071

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2071

tatagtaggt aagatc 16

<210> 2072

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2072

ctagaaagag ctggta 16

<210> 2073

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2073

tcagacagtg cgcccc 16

<210> 2074

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2074

aaatatcgcc catgag 16

<210> 2075

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2075

tatatagaat taggtg 16

<210> 2076

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2076

taaggaacaa gtgtat 16

<210> 2077

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2077

ccggagtcag tgctgg 16

<210> 2078

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2078

cgtatttgtc gagatc 16

<210> 2079

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2079

tcacagagcc aactta 16

<210> 2080

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2080

ttacacccag aagtac 16

<210> 2081

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2081

gcccatgtga gctctt 16

<210> 2082

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2082

gaacactttg aggtga 16

<210> 2083

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2083

gactacacct acacag 16

<210> 2084

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2084

agccgctaca gcttct 16

<210> 2085

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2085

gatacaaaac ggactg 16

<210> 2086

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2086

gcccacataa tccagt 16

<210> 2087

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2087

gaggaactag tcgaca 16

<210> 2088

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2088

taggagtgta actgag 16

<210> 2089

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2089

gaaatacgac aacttt 16

<210> 2090

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2090

tacgagaggg tctgat 16

<210> 2091

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2091

tttacctggt attgct 16

<210> 2092

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2092

tgcttatcaa tgccaa 16

<210> 2093

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2093

gaactcatag gtgtac 16

<210> 2094

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2094

cactattaaa cagcac 16

<210> 2095

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2095

atcaagtaaa gtgatc 16

<210> 2096

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2096

tcagttgtaa atgagt 16

<210> 2097

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2097

ggcggagctt cccgtt 16

<210> 2098

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2098

aggaacaatc ctgtac 16

<210> 2099

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2099

cgcatagagc ccgtcg 16

<210> 2100

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2100

caaagcatag agtcac 16

<210> 2101

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2101

ccccgtatcc ccgtat 16

<210> 2102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2102

aatgatggca gtctac 16

<210> 2103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2103

gtcaatactg aaaggc 16

<210> 2104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2104

tcagcaagtg tcttcc 16

<210> 2105

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2105

taggaagttt actaac 16

<210> 2106

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2106

tgcgaagaat tttagc 16

<210> 2107

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2107

gaagggaaca gatagt 16

<210> 2108

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2108

agtaatttta aggccc 16

<210> 2109

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2109

taagtgatag gtatac 16

<210> 2110

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2110

cacatttgag agctac 16

<210> 2111

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2111

acacttttag agagga 16

<210> 2112

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2112

gaacgaggta aatctt 16

<210> 2113

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2113

cccaatacat atccat 16

<210> 2114

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2114

cgtgaaacag cagttc 16

<210> 2115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2115

ctccactgtt aaagca 16

<210> 2116

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2116

aggaatgagg aagccg 16

<210> 2117

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2117

aacaatactg taaggg 16

<210> 2118

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2118

agccaagagg tgcgag 16

<210> 2119

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2119

cggaagttta cactgg 16

<210> 2120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2120

catcgagatc agtctc 16

<210> 2121

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2121

agcaacacgg gaattt 16

<210> 2122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2122

cattatctac ctcagt 16

<210> 2123

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2123

gctaaactcc taagta 16

<210> 2124

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2124

agctgaatgc tctcca 16

<210> 2125

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2125

ggccttggag cccaaa 16

<210> 2126

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2126

acgcaaggct cggagc 16

<210> 2127

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2127

ccccgaatag gacccc 16

<210> 2128

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2128

gaagaaggca ccttcg 16

<210> 2129

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2129

gcaaaacccc tcaagc 16

<210> 2130

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2130

gcgcggacgc acggag 16

<210> 2131

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2131

tgcactcgcg caaagg 16

<210> 2132

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2132

gccaagttga agacac 16

<210> 2133

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2133

agttaaggtg cctcaa 16

<210> 2134

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2134

taacaagtta tccagt 16

<210> 2135

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2135

tgcgaatgtg ccttgt 16

<210> 2136

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2136

cagcaccgtg tggaaa 16

<210> 2137

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2137

tggcaccaaa agtacc 16

<210> 2138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2138

cttattagac tgacag 16

<210> 2139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2139

ccacattagc aattag 16

<210> 2140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2140

tttatgagct tccaca 16

<210> 2141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2141

ccgcattgct agattc 16

<210> 2142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2142

ttggaaacca gccctt 16

<210> 2143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2143

tctacctact ccatca 16

<210> 2144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2144

aggaaacttg gagcgc 16

<210> 2145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2145

gcaaagcaag tgtcta 16

<210> 2146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2146

gaaggatgat cagctt 16

<210> 2147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2147

ttatagtagg taagat 16

<210> 2148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2148

tgcaagcctc attcac 16

<210> 2149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2149

agtcagacag tgcgcc 16

<210> 2150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2150

aaaatatcgc ccatga 16

<210> 2151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2151

tgacatcatt taggta 16

<210> 2152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2152

ggccaccgac tctttt 16

<210> 2153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2153

ataacgaggt gcctta 16

<210> 2154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2154

cgccacatca gcagac 16

<210> 2155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2155

acttacaccc agaagt 16

<210> 2156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2156

ggccttagcc ttcctg 16

<210> 2157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2157

gcagaagctg gttggc 16

<210> 2158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2158

tgagactaca cctaca 16

<210> 2159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2159

acaggagccg ctacag 16

<210> 2160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2160

aagatacaaa acggac 16

<210> 2161

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2161

cctcactaca gagccc 16

<210> 2162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2162

tcaagaggaa ctagtc 16

<210> 2163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2163

gtaggagtgt aactga 16

<210> 2164

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2164

ggaaatacga caactt 16

<210> 2165

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2165

ttacgagagg gtctga 16

<210> 2166

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2166

ttttacctgg tattgc 16

<210> 2167

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2167

gatcatcaac ttctta 16

<210> 2168

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2168

tggaactcat aggtgt 16

<210> 2169

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2169

ctgcatcaaa tcaagt 16

<210> 2170

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2170

tcactattaa acagca 16

<210> 2171

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2171

gttcatatca cagagc 16

<210> 2172

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2172

ggtttcagtt gtaaat 16

<210> 2173

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2173

gccactggcg gagctt 16

<210> 2174

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2174

atggacatct gcgggt 16

<210> 2175

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2175

tcgcatagag cccgtc 16

<210> 2176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2176

ccaaagcata gagtca 16

<210> 2177

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2177

caagaccccg tatccc 16

<210> 2178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2178

caatgatggc agtcta 16

<210> 2179

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2179

tgtcaatact gaaagg 16

<210> 2180

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2180

ctcagcaagt gtcttc 16

<210> 2181

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2181

ataggaagtt tactaa 16

<210> 2182

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2182

atgcgaagaa ttttag 16

<210> 2183

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2183

ggacagccaa acaaac 16

<210> 2184

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2184

caagtaattt taaggc 16

<210> 2185

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2185

tgtaagtgat aggtat 16

<210> 2186

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2186

acacatttga gagcta 16

<210> 2187

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2187

ggacactttt agagag 16

<210> 2188

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2188

agaacgaggt aaatct 16

<210> 2189

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2189

gcccaataca tatcca 16

<210> 2190

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2190

ccgtgaaaca gcagtt 16

<210> 2191

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2191

agctccactg ttaaag 16

<210> 2192

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2192

ctttatcaag acaagg 16

<210> 2193

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2193

taacaatact gtaagg 16

<210> 2194

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2194

gcggagcatc aacaaa 16

<210> 2195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2195

acggaagttt acactg 16

<210> 2196

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2196

gcatcgagat cagtct 16

<210> 2197

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2197

aagcaacacg ggaatt 16

<210> 2198

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2198

gcattatcta cctcag 16

<210> 2199

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2199

agctaaactc ctaagt 16

<210> 2200

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2200

ggcaagctga atgctc 16

<210> 2201

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2201

aaggaggcgg gccttg 16

<210> 2202

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2202

ccgcacgcaa ggctcg 16

<210> 2203

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2203

tcgcatccag accctt 16

<210> 2204

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2204

cggaagaagg cacctt 16

<210> 2205

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2205

cgcaaaaccc ctcaag 16

<210> 2206

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2206

cacaggcgcg gacgca 16

<210> 2207

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2207

gtaacaacga cacacg 16

<210> 2208

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2208

ccctatcact gccaag 16

<210> 2209

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2209

cagaatgaag ttaagg 16

<210> 2210

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2210

gactattaga taagta 16

<210> 2211

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2211

cagatggcat gcgaat 16

<210> 2212

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2212

ggcagcaccg tgtgga 16

<210> 2213

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2213

ggctaaacct ggcacc 16

<210> 2214

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2214

ccttattaga ctgaca 16

<210> 2215

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2215

gccacattag caatta 16

<210> 2216

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2216

cttattattt atgagc 16

<210> 2217

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2217

taccgcattg ctagat 16

<210> 2218

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2218

catattggaa accagc 16

<210> 2219

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2219

caagacaggt ctctac 16

<210> 2220

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2220

aaggaaactt ggagcg 16

<210> 2221

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2221

agcaaagcaa gtgtct 16

<210> 2222

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2222

tcaacctgga aggatg 16

<210> 2223

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2223

tttatagtag gtaaga 16

<210> 2224

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2224

aaaaaaggtg caagcc 16

<210> 2225

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2225

agcgagtcag acagtg 16

<210> 2226

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2226

ttaaaatatc gcccat 16

<210> 2227

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2227

agcaagtcgg tccaca 16

<210> 2228

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2228

cagcatatta caaacg 16

<210> 2229

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2229

gataacgagg tgcctt 16

<210> 2230

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2230

actcactggt tctgaa 16

<210> 2231

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2231

gtcacttaca cccaga 16

<210> 2232

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2232

gtccagagtc ttcaga 16

<210> 2233

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2233

taattatgca gaagct 16

<210> 2234

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2234

tctgagacta caccta 16

<210> 2235

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2235

gttgacacag gagccg 16

<210> 2236

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2236

aaagatacaa aacgga 16

<210> 2237

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2237

taaaacctca tcccct 16

<210> 2238

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2238

ttcaagagga actagt 16

<210> 2239

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2239

actatggtag gagtgt 16

<210> 2240

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2240

atggaaatac gacaac 16

<210> 2241

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2241

cattacgaga gggtct 16

<210> 2242

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2242

aacttttacc tggtat 16

<210> 2243

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2243

ggccgatcat caactt 16

<210> 2244

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2244

gtggaactca taggtg 16

<210> 2245

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2245

taactaaaac tgcatc 16

<210> 2246

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2246

ctcactatta aacagc 16

<210> 2247

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2247

agccgccaca tcagca 16

<210> 2248

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2248

agccactggc ggagct 16

<210> 2249

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2249

gctcatggac atctgc 16

<210> 2250

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2250

agtcttttcg cataga 16

<210> 2251

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2251

ctccaaagca tagagt 16

<210> 2252

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2252

aatcacttgt cttggg 16

<210> 2253

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2253

tcaatgatgg cagtct 16

<210> 2254

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2254

agtcagtgtc aatact 16

<210> 2255

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2255

actcagcaag tgtctt 16

<210> 2256

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2256

gctcatgttt tttgac 16

<210> 2257

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2257

ctttatgcga agaatt 16

<210> 2258

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2258

cgctggacag ccaaac 16

<210> 2259

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2259

gccaagtaat tttaag 16

<210> 2260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2260

atgtaagtga taggta 16

<210> 2261

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2261

tatccattag aaaagc 16

<210> 2262

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2262

tggacacttt tagaga 16

<210> 2263

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2263

cagaacgagg taaatc 16

<210> 2264

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2264

tgcccaatac atatcc 16

<210> 2265

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2265

ggtaagggcc ccgtga 16

<210> 2266

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2266

aaggaggtag tggccc 16

<210> 2267

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2267

gccaattcca ctttat 16

<210> 2268

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2268

tcctaggttt cagttg 16

<210> 2269

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2269

gtaacaatac tgtaag 16

<210> 2270

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2270

ggcggagcat caacaa 16

<210> 2271

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2271

aacggaagtt tacact 16

<210> 2272

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2272

ctgcatcgag atcagt 16

<210> 2273

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2273

tgaagcaaca cgggaa 16

<210> 2274

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2274

agcattatct acctca 16

<210> 2275

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2275

aagctaaact cctaag 16

<210> 2276

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2276

tctaaggcaa gctgaa 16

<210> 2277

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2277

caaggaggcg ggcctt 16

<210> 2278

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2278

ggctaggcca ccgcac 16

<210> 2279

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2279

gaggacctcg cctgcg 16

<210> 2280

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2280

ccggaagaag gcacct 16

<210> 2281

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2281

gcgcaaaacc cctcaa 16

<210> 2282

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2282

cggcacaggc gcggac 16

<210> 2283

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2283

gtaaactgcc ttaggg 16

<210> 2284

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2284

aaagacccca gctatg 16

<210> 2285

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2285

gctcagaatg aagtta 16

<210> 2286

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2286

aagactatta gataag 16

<210> 2287

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2287

gtacaggaca ggtaaa 16

<210> 2288

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2288

accaatggca gcaccg 16

<210> 2289

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2289

tatggctaaa cctggc 16

<210> 2290

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2290

cccttattag actgac 16

<210> 2291

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2291

gaccaggatt cgccat 16

<210> 2292

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2292

tgagttaccg cattgc 16

<210> 2293

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2293

accatattgg aaacca 16

<210> 2294

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2294

tgttaccgat gcttca 16

<210> 2295

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2295

gaaacgagcc agtgca 16

<210> 2296

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2296

gagcaaagca agtgtc 16

<210> 2297

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2297

gctcaacctg gaagga 16

<210> 2298

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2298

cttctttata gtaggt 16

<210> 2299

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2299

tcacgagcac ctcaga 16

<210> 2300

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2300

ttcaacacac tgtctg 16

<210> 2301

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2301

ctctttaaaa tatcgc 16

<210> 2302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2302

aagcaagtcg gtccac 16

<210> 2303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2303

tctaaaccag catatt 16

<210> 2304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2304

aaaagagccg ccacat 16

<210> 2305

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2305

catgaaatcc aaggta 16

<210> 2306

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2306

aaaaacttgg gtcact 16

<210> 2307

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2307

caccaaggtc cagagt 16

<210> 2308

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2308

tcacactgcc gtgatc 16

<210> 2309

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2309

aacgagttga cacagg 16

<210> 2310

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2310

gtacatcctg aagcca 16

<210> 2311

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2311

atcagaatgt ttcgac 16

<210> 2312

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2312

ccccagggcc ctcggt 16

<210> 2313

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2313

cactatggta ggagtg 16

<210> 2314

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2314

gggcaacttt aaccat 16

<210> 2315

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2315

gaacattacg agaggg 16

<210> 2316

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2316

ggtgtaactt ttacct 16

<210> 2317

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2317

gatcatcaac ttcttt 16

<210> 2318

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2318

cctaagtacc tgaaat 16

<210> 2319

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2319

tcaaatcgac tgccac 16

<210> 2320

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2320

gctcactatt aaacag 16

<210> 2321

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2321

caataatctc ccagca 16

<210> 2322

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2322

agataacgag gtgcct 16

<210> 2323

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2323

ttaattatgc agaagc 16

<210> 2324

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2324

tgccgctgtc gatctg 16

<210> 2325

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2325

ggctcatgga catctg 16

<210> 2326

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2326

tggcacagtc ttttcg 16

<210> 2327

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2327

ggctagcaga ggttct 16

<210> 2328

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2328

cgctttcact aaagtc 16

<210> 2329

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2329

catcaatgat ggcagt 16

<210> 2330

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2330

ctctagtcag tgtcaa 16

<210> 2331

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2331

cactcagcaa gtgtct 16

<210> 2332

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2332

tcccatccaa gagtag 16

<210> 2333

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2333

tctttatgcg aagaat 16

<210> 2334

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2334

cgccatggct gatcgc 16

<210> 2335

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2335

gtctttggga ttctat 16

<210> 2336

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2336

aatgtaagtg ataggt 16

<210> 2337

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2337

tactaggtgc ttgttg 16

<210> 2338

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2338

gtggacactt ttagag 16

<210> 2339

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2339

agcagaacga ggtaaa 16

<210> 2340

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2340

aaacacagtc tgctgc 16

<210> 2341

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2341

aggtaagggc cccgtg 16

<210> 2342

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2342

aaaggaggta gtggcc 16

<210> 2343

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2343

taaattctag tttgcc 16

<210> 2344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2344

cgctcaggac tcaggg 16

<210> 2345

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2345

ggtaacaata ctgtaa 16

<210> 2346

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2346

tggcggagca tcaaca 16

<210> 2347

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2347

gaacggaagt ttacac 16

<210> 2348

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2348

tccacctgca tcgaga 16

<210> 2349

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2349

ttgaagcaac acggga 16

<210> 2350

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2350

catagcatta tctacc 16

<210> 2351

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2351

ttaagctaaa ctccta 16

<210> 2352

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2352

gcatctaagg caagct 16

<210> 2353

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2353

agccaaggag gcgggc 16

<210> 2354

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2354

cgccaggccg gctagg 16

<210> 2355

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2355

gcggaggacc tcgcct 16

<210> 2356

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2356

ccccggaaga aggcac 16

<210> 2357

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2357

acgaacgcgc aaaacc 16

<210> 2358

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2358

agccgccggc acaggc 16

<210> 2359

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2359

ggtaaactgc cttagg 16

<210> 2360

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2360

tgaaagaccc cagcta 16

<210> 2361

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2361

ctagaaagtg atgctc 16

<210> 2362

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2362

cactaaagac tattag 16

<210> 2363

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2363

ttgtacagga caggta 16

<210> 2364

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2364

atccacacca atggca 16

<210> 2365

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2365

agggaatccc ttatta 16

<210> 2366

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2366

ggacagacca ggattc 16

<210> 2367

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2367

tcaataatct cccagc 16

<210> 2368

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2368

gcctgagtta ccgcat 16

<210> 2369

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2369

taccatattg gaaacc 16

<210> 2370

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2370

tttactgtta ccgatg 16

<210> 2371

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2371

gagaaacgag ccagtg 16

<210> 2372

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2372

atctactcca gacccc 16

<210> 2373

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2373

ggctcaacct ggaagg 16

<210> 2374

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2374

cctagaggtg ccttct 16

<210> 2375

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2375

tactcacgag cacctc 16

<210> 2376

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2376

tgcttcaaca cactgt 16

<210> 2377

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2377

taaacaagat gaatcc 16

<210> 2378

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2378

aagaagcaag tcggtc 16

<210> 2379

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2379

gtctaaacca gcatat 16

<210> 2380

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2380

cagataacga ggtgcc 16

<210> 2381

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2381

gaaaagagcc gccaca 16

<210> 2382

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2382

gctgaattgt catgaa 16

<210> 2383

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2383

tggcaccaag gtccag 16

<210> 2384

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2384

tccttaatta tgcaga 16

<210> 2385

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2385

attcacactg ccgtga 16

<210> 2386

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2386

aaacgagttg acacag 16

<210> 2387

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2387

caatttatgc catgga 16

<210> 2388

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2388

tagcatgtat gcattc 16

<210> 2389

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2389

agccactatg gtagga 16

<210> 2390

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2390

atcttaacct ggagaa 16

<210> 2391

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2391

tagagaacat tacgag 16

<210> 2392

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2392

ctagaacatg atgaga 16

<210> 2393

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2393

ttatactgtc tggtta 16

<210> 2394

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2394

tttcaaatcg actgcc 16

<210> 2395

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2395

tgcaactggc tcacta 16

<210> 2396

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2396

tcatatggct aaacct 16

<210> 2397

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2397

caaaaacttg ggtcac 16

<210> 2398

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2398

gtaacttgac ttgaga 16

<210> 2399

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2399

agctgagctg atcatc 16

<210> 2400

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2400

ccttgaagag cgcggc 16

<210> 2401

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2401

gagcgaaggg taaggc 16

<210> 2402

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2402

tcccagtaga tcctgc 16

<210> 2403

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2403

aatatagttg tctggc 16

<210> 2404

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2404

gggcagtcaa ttggac 16

<210> 2405

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2405

gatcatcaat gatggc 16

<210> 2406

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2406

agtcatcact ctagtc 16

<210> 2407

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2407

ggcacggctt cagtca 16

<210> 2408

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2408

caaaaatgtc ccatcc 16

<210> 2409

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2409

ttctttatgc gaagaa 16

<210> 2410

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2410

ctttagtgtc gccatg 16

<210> 2411

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2411

tggaggtctt tgggat 16

<210> 2412

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2412

gtctactgct gtactt 16

<210> 2413

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2413

ttactaggtg cttgtt 16

<210> 2414

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2414

ttgtggacac ttttag 16

<210> 2415

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2415

gagcagaacg aggtaa 16

<210> 2416

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2416

cgaaacacag tctgct 16

<210> 2417

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2417

tcacaggtaa gggccc 16

<210> 2418

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2418

gaaaggaggt agtggc 16

<210> 2419

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2419

ctaaattcta gtttgc 16

<210> 2420

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2420

gactaactct cctgtt 16

<210> 2421

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2421

tggtaacaat actgta 16

<210> 2422

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2422

ggccttcctg gcggag 16

<210> 2423

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2423

atgaacggaa gtttac 16

<210> 2424

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2424

tctcaaggag atccac 16

<210> 2425

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2425

tttgaagcaa cacggg 16

<210> 2426

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2426

gcatagcatt atctac 16

<210> 2427

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2427

acttaagcta aactcc 16

<210> 2428

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2428

agcatctaag gcaagc 16

<210> 2429

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2429

caggagcgcg gagggc 16

<210> 2430

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2430

acgacagctg cggagc 16

<210> 2431

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2431

gcgcggagga cctcgc 16

<210> 2432

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2432

gaccacgagg ccccgg 16

<210> 2433

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2433

ggacgaacgc gcaaaa 16

<210> 2434

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2434

aaacagccgc cggcac 16

<210> 2435

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2435

tcccggagga agtccc 16

<210> 2436

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2436

gtaaactgaa agaccc 16

<210> 2437

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2437

cataactcag gcaagg 16

<210> 2438

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2438

actcactaaa gactat 16

<210> 2439

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2439

ctacaaggtc tgagtt 16

<210> 2440

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2440

acttaaaatc cacacc 16

<210> 2441

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2441

tttatgtaaa gcttcg 16

<210> 2442

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2442

cctcagggaa tccctt 16

<210> 2443

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2443

ggaaagagct ttggtg 16

<210> 2444

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2444

ctcaataatc tcccag 16

<210> 2445

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2445

gtaactaact caaaag 16

<210> 2446

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2446

cactaccata ttggaa 16

<210> 2447

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2447

atttactgtt accgat 16

<210> 2448

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2448

ggagaaacga gccagt 16

<210> 2449

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2449

ctacatctac tccaga 16

<210> 2450

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2450

ttatttgtgg ctcaac 16

<210> 2451

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2451

agcctagagg tgcctt 16

<210> 2452

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2452

gggcatcctc agttac 16

<210> 2453

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2453

acccacatca ctgtct 16

<210> 2454

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2454

ctaaaactgc gctctc 16

<210> 2455

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2455

agaaagaagc aagtcg 16

<210> 2456

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2456

ttaatctgtc taaacc 16

<210> 2457

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2457

acagataacg aggtgc 16

<210> 2458

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2458

ttccaacctt tatgat 16

<210> 2459

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2459

gttcgctgaa ttgtca 16

<210> 2460

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2460

tacaaaaact tgggtc 16

<210> 2461

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2461

tagaaagccc tcacct 16

<210> 2462

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2462

gggaatcctt aattat 16

<210> 2463

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2463

tacattcaca ctgccg 16

<210> 2464

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2464

agaaacgagt tgacac 16

<210> 2465

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2465

cagtaacttg acttga 16

<210> 2466

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2466

ccaatttatg ccatgg 16

<210> 2467

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2467

gaacatctca gataca 16

<210> 2468

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2468

gaacaggaag ccacta 16

<210> 2469

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2469

tcttacagca atctta 16

<210> 2470

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2470

ctatgctaga gaacat 16

<210> 2471

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2471

gctagaacat gatgag 16

<210> 2472

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2472

gatagctgag ctgatc 16

<210> 2473

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2473

atttatactg tctggt 16

<210> 2474

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2474

tgttactttc aaatcg 16

<210> 2475

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2475

ctgcaactgg ctcact 16

<210> 2476

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2476

gccttgaaga gcgcgg 16

<210> 2477

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2477

tgtgaacctg ctgggc 16

<210> 2478

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2478

caaagagctt gcaggt 16

<210> 2479

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2479

taatatagtt gtctgg 16

<210> 2480

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2480

gtaagagggc agtcaa 16

<210> 2481

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2481

tcacagtgat catcaa 16

<210> 2482

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2482

tacaagcagt catcac 16

<210> 2483

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2483

aggcacggct tcagtc 16

<210> 2484

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2484

tagattgtag gacaga 16

<210> 2485

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2485

cttctttatg cgaaga 16

<210> 2486

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2486

cctttagtgt cgccat 16

<210> 2487

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2487

agtggaggtc tttggg 16

<210> 2488

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2488

ccccagtcta ctgctg 16

<210> 2489

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2489

cttactaggt gcttgt 16

<210> 2490

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2490

aaacacccct tcttgt 16

<210> 2491

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2491

tctgagcaga acgagg 16

<210> 2492

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2492

acgaaacaca gtctgc 16

<210> 2493

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2493

ggtcacaggt aagggc 16

<210> 2494

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2494

tcataccctg gatcac 16

<210> 2495

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2495

gtccactgag tacaaa 16

<210> 2496

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2496

gcgactaact ctcctg 16

<210> 2497

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2497

aatacctacc tgccct 16

<210> 2498

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2498

cacaagtggc cttcct 16

<210> 2499

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2499

caatgaacgg aagttt 16

<210> 2500

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2500

ctatcaggat ctcaag 16

<210> 2501

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2501

tgttaagtcc catctg 16

<210> 2502

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2502

agcatagcat tatcta 16

<210> 2503

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2503

gacttaagct aaactc 16

<210> 2504

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2504

cagcatctaa ggcaag 16

<210> 2505

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2505

gacgacagct gcggag 16

<210> 2506

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2506

acgcgcggag gacctc 16

<210> 2507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2507

agtgaccacg aggccc 16

<210> 2508

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2508

cggacgaacg cgcaaa 16

<210> 2509

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2509

gaaaacagcc gccggc 16

<210> 2510

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2510

caaattcccg gaggaa 16

<210> 2511

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2511

cgtaaactga aagacc 16

<210> 2512

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2512

acataactca ggcaag 16

<210> 2513

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2513

caaaatagtc actcac 16

<210> 2514

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2514

tctacaaggt ctgagt 16

<210> 2515

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2515

ccaacttaaa atccac 16

<210> 2516

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2516

gatacttgta ctgttt 16

<210> 2517

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2517

aagaagcact ggcatt 16

<210> 2518

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2518

gggaaagagc tttggt 16

<210> 2519

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2519

aaatatacca gctcaa 16

<210> 2520

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2520

ccaaagggtt cagtgt 16

<210> 2521

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2521

ctccactacc atattg 16

<210> 2522

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2522

catttactgt taccga 16

<210> 2523

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2523

tggagaaacg agccag 16

<210> 2524

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2524

gtctacatct actcca 16

<210> 2525

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2525

cttatttgtg gctcaa 16

<210> 2526

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2526

accttaagct atttgg 16

<210> 2527

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2527

cccaaagggc atcctc 16

<210> 2528

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2528

acttaaccca catcac 16

<210> 2529

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2529

ggctttgtgt ttaagt 16

<210> 2530

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2530

taacggtgtt tcagaa 16

<210> 2531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2531

ccatttaatc tgtcta 16

<210> 2532

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2532

aacagataac gaggtg 16

<210> 2533

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2533

caatatgctt ccaacc 16

<210> 2534

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2534

agccagaggt tcgctg 16

<210> 2535

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2535

gcttacaaaa acttgg 16

<210> 2536

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2536

ttagaaagcc ctcacc 16

<210> 2537

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2537

tgggaatcct taatta 16

<210> 2538

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2538

aagaaacgag ttgaca 16

<210> 2539

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2539

tggaacagta acttga 16

<210> 2540

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2540

accaatttat gccatg 16

<210> 2541

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2541

tgtgaacatc tcagat 16

<210> 2542

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2542

ggcctttaca aagaac 16

<210> 2543

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2543

tagcattctt acagca 16

<210> 2544

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2544

gttgaaccca tcttga 16

<210> 2545

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2545

agctagaaca tgatga 16

<210> 2546

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2546

tgatagctga gctgat 16

<210> 2547

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2547

agctaactgg cctcaa 16

<210> 2548

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2548

gggttaaaga tgttac 16

<210> 2549

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2549

agatatcctg caactg 16

<210> 2550

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2550

tcgcaggagc gcggag 16

<210> 2551

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2551

atacattcac actgcc 16

<210> 2552

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2552

gcccaagcct tgaaga 16

<210> 2553

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2553

atgtagttgt gaacct 16

<210> 2554

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2554

gtcaaagagc ttgcag 16

<210> 2555

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2555

ataatatagt tgtctg 16

<210> 2556

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2556

agtaagaggg cagtca 16

<210> 2557

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2557

ggtcaatttt cacagt 16

<210> 2558

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2558

ctacaagcag tcatca 16

<210> 2559

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2559

acaggcacgg cttcag 16

<210> 2560

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2560

actagattgt aggaca 16

<210> 2561

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2561

gttcaagtat taagat 16

<210> 2562

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2562

tcctttagtg tcgcca 16

<210> 2563

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2563

aagtggaggt ctttgg 16

<210> 2564

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2564

tagggataca gcaggc 16

<210> 2565

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2565

ataaacaccc cttctt 16

<210> 2566

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2566

ggcctctgag cagaac 16

<210> 2567

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2567

cacgaaacac agtctg 16

<210> 2568

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2568

aaagagggtc acaggt 16

<210> 2569

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2569

ggtcataccc tggatc 16

<210> 2570

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2570

ttcaacagca ctgtcc 16

<210> 2571

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2571

tgtagggcga ctaact 16

<210> 2572

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2572

taatacctac ctgccc 16

<210> 2573

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2573

acacacaagt ggcctt 16

<210> 2574

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2574

gcaatgaacg gaagtt 16

<210> 2575

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2575

gctatcagga tctcaa 16

<210> 2576

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2576

ctgttaagtc ccatct 16

<210> 2577

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2577

cagcatagca ttatct 16

<210> 2578

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2578

acgacttaag ctaaac 16

<210> 2579

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2579

tttacagcat ctaagg 16

<210> 2580

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2580

ggcgaccccg tcgcag 16

<210> 2581

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2581

gggcgacgac agctgc 16

<210> 2582

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2582

ccacgcgcgg aggacc 16

<210> 2583

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2583

cgccagtgac cacgag 16

<210> 2584

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2584

cacggacgaa cgcgca 16

<210> 2585

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2585

accaaattcc cggagg 16

<210> 2586

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2586

gcataggtcc ttcaga 16

<210> 2587

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2587

cacataactc aggcaa 16

<210> 2588

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2588

tgcaaaatag tcactc 16

<210> 2589

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2589

ttctacaagg tctgag 16

<210> 2590

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2590

gcggacacgc ccgacc 16

<210> 2591

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2591

ggagatactt gtactg 16

<210> 2592

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2592

agataagaag cactgg 16

<210> 2593

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2593

gaaatatacc agctca 16

<210> 2594

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2594

ggccaaattg caaagg 16

<210> 2595

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2595

tagttttatg ttagcc 16

<210> 2596

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2596

ttcatttact gttacc 16

<210> 2597

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2597

gctgatggag aaacga 16

<210> 2598

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2598

taaatcaccc tggtca 16

<210> 2599

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2599

gtagaggagg aggact 16

<210> 2600

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2600

tccaaacctt aagcta 16

<210> 2601

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2601

agccttcctg ctcaga 16

<210> 2602

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2602

gacttaaccc acatca 16

<210> 2603

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2603

tcccactggg ctttgt 16

<210> 2604

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2604

ataacggtgt ttcaga 16

<210> 2605

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2605

cccatttaat ctgtct 16

<210> 2606

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2606

ctaacagata acgagg 16

<210> 2607

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2607

gttaacaata tgcttc 16

<210> 2608

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2608

agccagccag aggttc 16

<210> 2609

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2609

gaaaatctgg atgagc 16

<210> 2610

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2610

agccagtgcc agttcc 16

<210> 2611

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2611

agataacatg agagtg 16

<210> 2612

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2612

aatgacttag tcagaa 16

<210> 2613

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2613

gcaaaagaaa cgagtt 16

<210> 2614

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2614

gatggaacag taactt 16

<210> 2615

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2615

acgcaatggc aaaaga 16

<210> 2616

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2616

tcttactccg ctgagt 16

<210> 2617

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2617

ttccaggtca tttgac 16

<210> 2618

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2618

ctagatagca ttctta 16

<210> 2619

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2619

ccacagttga acccat 16

<210> 2620

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2620

tcagagctag aacatg 16

<210> 2621

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2621

gattgatgtg atagct 16

<210> 2622

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2622

ctactattgt ggaaaa 16

<210> 2623

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2623

cttaattctg ggttaa 16

<210> 2624

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2624

acattactga gatatc 16

<210> 2625

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2625

cgaaaacagc cgccgg 16

<210> 2626

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2626

acgcagcctc taagaa 16

<210> 2627

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2627

gtgatgtcag gttttc 16

<210> 2628

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2628

aagcatttta tcatcc 16

<210> 2629

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2629

cagtgatgtc aggttt 16

<210> 2630

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2630

gaagcatttt atcatc 16

<210> 2631

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2631

gcagtgatgt caggtt 16

<210> 2632

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2632

tctctatagt gttcca 16

<210> 2633

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2633

aagcttgata aaggct 16

<210> 2634

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2634

catccgaaaa gactgg 16

<210> 2635

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2635

tcatccgaaa agactg 16

<210> 2636

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2636

atcatccgaa aagact 16

<210> 2637

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2637

tatcatccga aaagac 16

<210> 2638

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2638

ttatcatccg aaaaga 16

<210> 2639

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2639

tttatcatcc gaaaag 16

<210> 2640

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2640

cagccgaagc atttta 16

<210> 2641

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2641

acagccgaag catttt 16

<210> 2642

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2642

gacagccgaa gcattt 16

<210> 2643

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2643

ccacaagcag tgatgt 16

<210> 2644

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2644

accacaagca gtgatg 16

<210> 2645

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2645

aacggcctgg aggtga 16

<210> 2646

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2646

aaacggcctg gaggtg 16

<210> 2647

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2647

gaaacggcct ggaggt 16

<210> 2648

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2648

tcctgtagta tgagaa 16

<210> 2649

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2649

tatcctgtag tatgag 16

<210> 2650

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2650

tgctcactaa gcttga 16

<210> 2651

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2651

taattactgc ttgagg 16

<210> 2652

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2652

gtgttccagg agatat 16

<210> 2653

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2653

tagtgttcca ggagat 16

<210> 2654

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2654

cttggttctc tatagt 16

<210> 2655

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2655

tgaacggaag tttaca 16

<210> 2656

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2656

tacctcagtt tgtgaa 16

<210> 2657

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2657

ccttacctcg ccctgg 16

<210> 2658

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2658

cgccagcggg tgagca 16

<210> 2659

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2659

ggcgacgaca gctgcg 16

<210> 2660

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2660

agctagcgcg cactaa 16

<210> 2661

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2661

tcctgtaacg cacccg 16

<210> 2662

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2662

cctgatgcct ccgccg 16

<210> 2663

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2663

cgagaacgca cggacg 16

<210> 2664

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2664

gcacaggcgc ggacgc 16

<210> 2665

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2665

gtgcactcgc gcaaag 16

<210> 2666

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2666

tgcggaggtt ccttga 16

<210> 2667

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2667

ctgccaagtt gaagac 16

<210> 2668

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2668

gtccttcaga tttaca 16

<210> 2669

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2669

atacatgtct ggttta 16

<210> 2670

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2670

ttttggctcc ctcagg 16

<210> 2671

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2671

tttcaacttg tgaccc 16

<210> 2672

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2672

atacattgag gcatac 16

<210> 2673

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2673

gacataaagg accccg 16

<210> 2674

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2674

ggtctgagtt gtacag 16

<210> 2675

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2675

caccaatggc agcacc 16

<210> 2676

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2676

catgataagg cactac 16

<210> 2677

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2677

tggagatact tgtact 16

<210> 2678

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2678

atcccttatt agactg 16

<210> 2679

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2679

ccagcttcgg tcgagg 16

<210> 2680

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2680

gtcatgggac attggt 16

<210> 2681

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2681

ctgagagtaa acttgg 16

<210> 2682

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2682

gctcaataat ctccca 16

<210> 2683

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2683

gtgtttgcca tggtat 16

<210> 2684

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2684

cgcattgcta gattct 16

<210> 2685

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2685

ggataacctg aacatg 16

<210> 2686

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2686

ccatattgga aaccag 16

<210> 2687

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2687

cagtaaacgc aagtct 16

<210> 2688

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2688

agacaggtct ctacct 16

<210> 2689

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2689

tgccaaagag cccaat 16

<210> 2690

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2690

aactagcagg gcacgc 16

<210> 2691

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2691

ggactccggg agcctg 16

<210> 2692

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2692

tttctaatgg tgctcc 16

<210> 2693

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2693

aactaatgtc cccagg 16

<210> 2694

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2694

ttgtttgcaa gctata 16

<210> 2695

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2695

ttctttatag taggta 16

<210> 2696

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2696

gaattccaaa ccttaa 16

<210> 2697

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2697

acacaagtct taggtg 16

<210> 2698

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2698

tcagaaatca cgaggt 16

<210> 2699

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2699

taatctgtat catgca 16

<210> 2700

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2700

agctgccact ggtaac 16

<210> 2701

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2701

ggccttaatg gtgatt 16

<210> 2702

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2702

gaaatgaacc ctaagt 16

<210> 2703

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2703

accgactctt ttttta 16

<210> 2704

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2704

cagagctccg gagtca 16

<210> 2705

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2705

gcgactgctg aaaacc 16

<210> 2706

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2706

agtacagtcc actcca 16

<210> 2707

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2707

ccaacttata gcactc 16

<210> 2708

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2708

acaaaaactt gggtca 16

<210> 2709

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2709

gatgggaccg ccctgg 16

<210> 2710

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2710

ctagtcgcgc aagtct 16

<210> 2711

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2711

cagaatggcg agttgg 16

<210> 2712

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2712

cttagtcaga atctgt 16

<210> 2713

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2713

taaaatgtca cgcccg 16

<210> 2714

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2714

caccagccat cggcag 16

<210> 2715

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2715

agtgaagtcg ggagat 16

<210> 2716

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2716

ggctcttgat gtgaac 16

<210> 2717

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2717

atcaccgaac acacca 16

<210> 2718

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2718

agcagtgatg tcaggt 16

<210> 2719

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2719

gccaaggagg cgggcc 16

<210> 2720

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2720

acccaaatgt ggagct 16

<210> 2721

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2721

ggagagggcg acgaca 16

<210> 2722

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2722

gaataggacc cctatc 16

<210> 2723

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2723

tccgagctcg gccccc 16

<210> 2724

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2724

tgcggctccg gcgacg 16

<210> 2725

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2725

aaacgagaac gcacgg 16

<210> 2726

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2726

cgccggcaca ggcgcg 16

<210> 2727

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2727

gtgtgtgcac tcgcgc 16

<210> 2728

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2728

agatgcggag gttcct 16

<210> 2729

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2729

cctatcactg ccaagt 16

<210> 2730

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2730

cataggtcct tcagat 16

<210> 2731

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2731

caaagcgcac cgcagg 16

<210> 2732

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2732

ccctaccttt tttggc 16

<210> 2733

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2733

gctgaacccc acagga 16

<210> 2734

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2734

tatacattga ggcata 16

<210> 2735

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2735

gtgacataaa ggaccc 16

<210> 2736

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2736

aaggtctgag ttgtac 16

<210> 2737

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2737

cccgaccctc cccaac 16

<210> 2738

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2738

cacatgataa ggcact 16

<210> 2739

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2739

caatggagat acttgt 16

<210> 2740

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2740

gggaatccct tattag 16

<210> 2741

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2741

ctccagcttc ggtcga 16

<210> 2742

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2742

agcaattagc tcttct 16

<210> 2743

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2743

gatcctgaga gtaaac 16

<210> 2744

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2744

agctcaataa tctccc 16

<210> 2745

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2745

ccacaatcag caagtc 16

<210> 2746

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2746

accgcattgc tagatt 16

<210> 2747

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2747

gcagccaagg ataacc 16

<210> 2748

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2748

tccactacca tattgg 16

<210> 2749

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2749

agcagtaaac gcaagt 16

<210> 2750

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2750

gcttcaagac aggtct 16

<210> 2751

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2751

gctgagagtt caggtc 16

<210> 2752

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2752

agcaactagc agggca 16

<210> 2753

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2753

tcgaatctgc ccaaag 16

<210> 2754

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2754

ccagaactaa tgtccc 16

<210> 2755

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2755

tatttgtttg caagct 16

<210> 2756

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2756

agaggtgcct tcttta 16

<210> 2757

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2757

ccacaactct cgcctc 16

<210> 2758

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2758

ccacacaagt cttagg 16

<210> 2759

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2759

cgaggtgatt ctcggg 16

<210> 2760

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2760

gctgataatt aatctg 16

<210> 2761

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2761

cgcccatgag ttgaaa 16

<210> 2762

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2762

aaagggtaag cactga 16

<210> 2763

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2763

atttaagtca tgtgtc 16

<210> 2764

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2764

gccaccgact cttttt 16

<210> 2765

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2765

cggcagtctg caaaca 16

<210> 2766

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2766

ggcgactgct gaaaac 16

<210> 2767

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2767

cagtacagtc cactcc 16

<210> 2768

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2768

gccaacttat agcact 16

<210> 2769

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2769

tctggatgag cttaca 16

<210> 2770

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2770

atccactggc accaag 16

<210> 2771

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2771

ttctagtcgc gcaagt 16

<210> 2772

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2772

ctacacaggc taatca 16

<210> 2773

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2773

gacttagtca gaatct 16

<210> 2774

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2774

aataaaatgt cacgcc 16

<210> 2775

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2775

cagaatgttt cgacat 16

<210> 2776

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2776

ccacagtgaa gtcggg 16

<210> 2777

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2777

ttactccgct gagtgg 16

<210> 2778

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2778

ctcatcaccg aacaca 16

<210> 2779

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2779

gcgcggaggg caggcg 16

<210> 2780

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2780

agcgacccaa atgtgg 16

<210> 2781

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2781

gcccgggaga gcggag 16

<210> 2782

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2782

cgcggaggac ctcgcc 16

<210> 2783

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2783

gcgggcacag ccgtcc 16

<210> 2784

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2784

agccgaggcc tccttt 16

<210> 2785

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2785

tggaaacgag aacgca 16

<210> 2786

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2786

aaaacagccg ccggca 16

<210> 2787

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2787

cgtaacaacg acacac 16

<210> 2788

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2788

gtgagatgcg gaggtt 16

<210> 2789

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2789

agctatgctc taggaa 16

<210> 2790

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2790

cgcataggtc cttcag 16

<210> 2791

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2791

gtcattgctc ttgttc 16

<210> 2792

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2792

agagccccta cctttt 16

<210> 2793

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2793

atgctgaacc ccacag 16

<210> 2794

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2794

atatacattg aggcat 16

<210> 2795

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2795

gcgaatgtgc cttgtg 16

<210> 2796

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2796

tacaaggtct gagttg 16

<210> 2797

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2797

cgcccgaccc tcccca 16

<210> 2798

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2798

tcacatgata aggcac 16

<210> 2799

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2799

ggacaatgga gatact 16

<210> 2800

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2800

tcagggaatc ccttat 16

<210> 2801

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2801

tccctccagc ttcggt 16

<210> 2802

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2802

cattagcaat tagctc 16

<210> 2803

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2803

tggatcctga gagtaa 16

<210> 2804

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2804

taccagctca ataatc 16

<210> 2805

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2805

taatccacaa tcagca 16

<210> 2806

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2806

gttaccgcat tgctag 16

<210> 2807

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2807

actacctgca gccaag 16

<210> 2808

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2808

tcctccacta ccatat 16

<210> 2809

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2809

ccagagcagt aaacgc 16

<210> 2810

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2810

ccgatgcttc aagaca 16

<210> 2811

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2811

gttcacaaca gagctg 16

<210> 2812

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2812

cgcccaatca ccttcc 16

<210> 2813

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2813

cccatcgaat ctgccc 16

<210> 2814

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2814

gaaccacaag cagtga 16

<210> 2815

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2815

gaccagaact aatgtc 16

<210> 2816

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2816

cagattgaat ccatat 16

<210> 2817

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2817

gcctagaggt gccttc 16

<210> 2818

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2818

aaagagctgg taggtc 16

<210> 2819

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2819

ctcttcaggc acccac 16

<210> 2820

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2820

cattcgaggt gattct 16

<210> 2821

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2821

tggctgataa ttaatc 16

<210> 2822

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2822

tttaaaatat cgccca 16

<210> 2823

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2823

ttaaagggta agcact 16

<210> 2824

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2824

acttgctaag tcttat 16

<210> 2825

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2825

tggagaagtc ccgtgg 16

<210> 2826

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2826

ccttacctga caagaa 16

<210> 2827

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2827

agaggcgact gctgaa 16

<210> 2828

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2828

ccagtacagt ccactc 16

<210> 2829

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2829

cgctgaattg tcatga 16

<210> 2830

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2830

aatctggatg agctta 16

<210> 2831

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2831

tcattagaaa gccctc 16

<210> 2832

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2832

aagttctagt cgcgca 16

<210> 2833

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2833

acctacacag gctaat 16

<210> 2834

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2834

gctaacttac aggact 16

<210> 2835

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2835

agacaagtgc ccatcc 16

<210> 2836

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2836

tcagaatgtt tcgaca 16

<210> 2837

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2837

ggtagtagac cacagt 16

<210> 2838

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2838

cactcttact ccgctg 16

<210> 2839

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2839

ccctcatcac cgaaca 16

<210> 2840

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2840

cgcaggagcg cggagg 16

<210> 2841

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2841

tcggagcgac ccaaat 16

<210> 2842

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2842

attccgcgcg cagagc 16

<210> 2843

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2843

tccacgcgcg gaggac 16

<210> 2844

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2844

accttcgcgg ccggcc 16

<210> 2845

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2845

cgcccaggac ccggct 16

<210> 2846

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2846

cgggagcccg gaggaa 16

<210> 2847

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2847

gagagacgaa aacagc 16

<210> 2848

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2848

gaggaagtcc ccttcc 16

<210> 2849

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2849

gagtgagatg cggagg 16

<210> 2850

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2850

ccccagctat gctcta 16

<210> 2851

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2851

ggcgcatagg tccttc 16

<210> 2852

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2852

tcaaccagtt cctcaa 16

<210> 2853

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2853

caggagagcc cctacc 16

<210> 2854

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2854

cctatgctga acccca 16

<210> 2855

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2855

catatacatt gaggca 16

<210> 2856

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2856

tggcatgcga atgtgc 16

<210> 2857

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2857

tttctacaag gtctga 16

<210> 2858

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2858

acacgcccga ccctcc 16

<210> 2859

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2859

tgtggtttca catgat 16

<210> 2860

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2860

ggaggatcat aaagga 16

<210> 2861

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2861

gtgctcttac agcctc 16

<210> 2862

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2862

cgtagtccct ccagct 16

<210> 2863

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2863

ggccacatta gcaatt 16

<210> 2864

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2864

gcatggatcc tgagag 16

<210> 2865

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2865

ttcgagagaa atatac 16

<210> 2866

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2866

catctaatcc acaatc 16

<210> 2867

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2867

gagttaccgc attgct 16

<210> 2868

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2868

tcactacctg cagcca 16

<210> 2869

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2869

aattcctcca ctacca 16

<210> 2870

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2870

gagccagagc agtaaa 16

<210> 2871

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2871

taccgatgct tcaaga 16

<210> 2872

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2872

cacaaagcgg gttcac 16

<210> 2873

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2873

agagagtccg acgcac 16

<210> 2874

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2874

tcccatcgaa tctgcc 16

<210> 2875

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2875

cggtcagcag aaccac 16

<210> 2876

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2876

atgagggacc agaact 16

<210> 2877

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2877

atcagattga atccat 16

<210> 2878

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2878

aagcctagag gtgcct 16

<210> 2879

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2879

cctcattcac aactag 16

<210> 2880

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2880

ctactcttca ggcacc 16

<210> 2881

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2881

ggccattcga ggtgat 16

<210> 2882

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2882

gctcatggct gataat 16

<210> 2883

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2883

tctttaaaat atcgcc 16

<210> 2884

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2884

acattaaagg gtaagc 16

<210> 2885

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2885

agaacttgct aagtct 16

<210> 2886

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2886

ggtcaacact tggaga 16

<210> 2887

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2887

tgccttacct gacaag 16

<210> 2888

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2888

tttaagaggc gactgc 16

<210> 2889

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2889

aaaccagtac agtcca 16

<210> 2890

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2890

cccacgcggg aggctc 16

<210> 2891

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2891

ctttgggcac caaaag 16

<210> 2892

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2892

ttcattagaa agccct 16

<210> 2893

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2893

tagtaagttc tagtcg 16

<210> 2894

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2894

ctgagactac acctac 16

<210> 2895

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2895

ttctagctaa cttaca 16

<210> 2896

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2896

gactggaaca ttgttg 16

<210> 2897

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2897

tgccatggac aagttt 16

<210> 2898

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2898

caaaaggtag tagacc 16

<210> 2899

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2899

gcactcttac tccgct 16

<210> 2900

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2900

gaaaccctca tcaccg 16

<210> 2901

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2901

cgtcgcagga gcgcgg 16

<210> 2902

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2902

gcacgcaagg ctcgga 16

<210> 2903

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2903

ggattccgcg cgcaga 16

<210> 2904

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2904

cgcgactctg tcagtt 16

<210> 2905

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2905

ctgcgaagcg cgcgcg 16

<210> 2906

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2906

gccttcagcg gtttcc 16

<210> 2907

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2907

acggaggcgg cagacg 16

<210> 2908

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2908

ggtgagagac gaaaac 16

<210> 2909

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2909

ccggaggaag tcccct 16

<210> 2910

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2910

gtagagtgag atgcgg 16

<210> 2911

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2911

tttacaccgt tgctca 16

<210> 2912

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2912

atggcgcata ggtcct 16

<210> 2913

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2913

ccgctcaacc agttcc 16

<210> 2914

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2914
attcaggaga gcccct 16
<210> 2915
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 2915
ctcctatgct gaaccc 16
<210> 2916
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 2916
cccatataca ttgagg 16

<210> 2917
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 2917
acagatggca tgcgaa 16
<210> 2918
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic oligonucleotide
<400> 2918
tgctattaaa ctgatt 16
<210> 2919
<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2919

cggacacgcc cgaccc 16

<210> 2920

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2920

accaaaagta ccacag 16

<210> 2921

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2921

gactggagtg aaccct 16

<210> 2922

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2922

gggtgctctt acagcc 16

<210> 2923

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2923

tccgggtgtg gctgat 16

<210> 2924

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2924

ccaggattcg ccatgg 16

<210> 2925

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2925

gcctagcatg gatcct 16

<210> 2926

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2926

cactattcga gagaaa 16

<210> 2927

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2927

ggaccacatc taatcc 16

<210> 2928

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2928

cctgagttac cgcatt 16

<210> 2929

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2929

cacctcttca ctacct 16

<210> 2930

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2930

tagccaattc ctccac 16

<210> 2931

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2931

tccatagagc cagagc 16

<210> 2932

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2932

gttaccgatg cttcaa 16

<210> 2933

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2933

actaacaggg agactg 16

<210> 2934

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2934

acagagagtc cgacgc 16

<210> 2935

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2935

ctaaagtccc atcgaa 16

<210> 2936

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2936

ctgaaacggt cagcag 16

<210> 2937

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2937

taggcacatc aatgtt 16

<210> 2938

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2938

aagatctcca tggtgc 16

<210> 2939

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2939

ccaagcctag aggtgc 16

<210> 2940

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2940

gtgcaagcct cattca 16

<210> 2941

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2941

gttgccgaga tataaa 16

<210> 2942

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2942

agacagtgcg ccccaa 16

<210> 2943

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2943

gtgctcatgg ctgata 16

<210> 2944

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2944

taaaactgcg ctctct 16

<210> 2945

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2945

ccacatacct gaaacg 16

<210> 2946

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2946

gagcatcact attaag 16

<210> 2947

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2947

catgagctcg gtcaac 16

<210> 2948

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2948

taacgaggtg ccttac 16

<210> 2949

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2949

tgttttaaga ggcgac 16

<210> 2950

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2950

tgtgcaaaac cagtac 16

<210> 2951

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2951

gggtagagca gctccc 16

<210> 2952

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2952

tttgctttgg gcacca 16

<210> 2953

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2953

tgccagttcc ttgtga 16

<210> 2954

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2954

atagtaagtt ctagtc 16

<210> 2955

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2955

atctgagact acacct 16

<210> 2956

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2956

atacacaccc tcgggc 16

<210> 2957

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2957

acggactgga acattg 16

<210> 2958

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2958

atgccatgga caagtt 16

<210> 2959

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2959

ccacgaagat tcaaaa 16

<210> 2960

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2960

tgagcactct tactcc 16

<210> 2961

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2961

tgttcagaaa ccctca 16

<210> 2962

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2962

cggttagctc atcccg 16

<210> 2963

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2963

ggccaccgca cgcaag 16

<210> 2964

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2964

cgacaagtgg cgcaga 16

<210> 2965

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2965

cgacacgcgc cgctcg 16

<210> 2966

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2966

ctttgaggct gcgaag 16

<210> 2967

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2967

gcccggccgg gccttc 16

<210> 2968

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2968

ccacggacgg aggcgg 16

<210> 2969

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2969

agagacgcgg tgagag 16

<210> 2970

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2970

ccaaattccc ggagga 16

<210> 2971

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2971

ccggtagagt gagatg 16

<210> 2972

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2972

atttacaccg ttgctc 16

<210> 2973

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2973

gaatggcgca taggtc 16

<210> 2974

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2974

ggctccgctc aaccag 16

<210> 2975

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2975

tgttaggtga cccaaa 16

<210> 2976

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2976

taattctcct atgctg 16

<210> 2977

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2977

attcaatgca cccccc 16

<210> 2978

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2978

gacagatggc atgcga 16

<210> 2979

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2979

ataacacggt gttgac 16

<210> 2980

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2980

ggcggacacg cccgac 16

<210> 2981

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2981

gctaaacctg gcacca 16

<210> 2982

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2982

cgaaaagact ggagtg 16

<210> 2983

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2983

gggttaaagg agtgca 16

<210> 2984

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2984

gatttccggg tgtggc 16

<210> 2985

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2985

ccccgagctg cacacg 16

<210> 2986

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2986

acgaagggca gtgcct 16

<210> 2987

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2987

gaacacacca ctattc 16

<210> 2988

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2988

ggaactcccg agggca 16

<210> 2989

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2989

ggcctgagtt accgca 16

<210> 2990

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2990

tacacctctt cactac 16

<210> 2991

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2991

tatgttagcc aattcc 16

<210> 2992

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2992

aattccatag agccag 16

<210> 2993

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2993

ctgttaccga tgcttc 16

<210> 2994

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2994

tgtaactgac taacag 16

<210> 2995

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2995

ctagacagag agtccg 16

<210> 2996

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2996

agtgtctaaa gtccca 16

<210> 2997

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2997

gctgaaacgg tcagca 16

<210> 2998

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2998

cttaggcaca tcaatg 16

<210> 2999

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2999

gtaagatctc catggt 16

<210> 3000

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3000

gtgtgcttgc caagcc 16

<210> 3001

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3001

aaaaaggtgc aagcct 16

<210> 3002

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3002

gaggttgccg agatat 16

<210> 3003

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3003

aagcgagtca gacagt 16

<210> 3004

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3004

ctgtatggaa ccccaa 16

<210> 3005

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3005

atgtaaagtc tgctga 16

<210> 3006

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3006

gtccacatac ctgaaa 16

<210> 3007

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3007

atagagcatc actatt 16

<210> 3008

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3008

cagcatgagc tcggtc 16

<210> 3009

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3009

taacagataa cgaggt 16

<210> 3010

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3010

tcgagatcat agtgca 16

<210> 3011

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3011

cctgtgcaaa accagt 16

<210> 3012

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3012

tggcgagtgg cgggta 16

<210> 3013

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3013

aagcttagtt atctgg 16

<210> 3014

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3014

aggacactca caggcg 16

<210> 3015

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3015

cagattaata gtaagt 16

<210> 3016

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3016

ccgtgatctg agacta 16

<210> 3017

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3017

tgacacagga gccgct 16

<210> 3018

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3018

agatacaaaa cggact 16

<210> 3019

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3019

ttatgccatg gacaag 16

<210> 3020

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3020

acccacgaag attcaa 16

<210> 3021

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3021

aggaatgagc actctt 16

<210> 3022

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3022

agagaccatg ttcaga 16

<210> 3023

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3023

agatctgtgg taatct 16

<210> 3024

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3024

ggcagttgtg ccgtct 16

<210> 3025

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3025

agggaccgcg ccaggc 16

<210> 3026

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3026

aacgacaagt ggcgca 16

<210> 3027

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3027

tcccgacacg cgccgc 16

<210> 3028

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3028

ccacgaggcc ccggag 16

<210> 3029

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3029

gacgaacgcg caaaac 16

<210> 3030

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3030

gcacggagag ggcgag 16

<210> 3031

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3031

acagagacgc ggtgag 16

<210> 3032

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3032

ggactaagga cagctg 16

<210> 3033

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3033

taaccggtag agtgag 16

<210> 3034

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3034

agatttacac cgttgc 16

<210> 3035

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3035

aaagaatggc gcatag 16

<210> 3036

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3036

gtctgagatg tccagc 16

<210> 3037

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3037

cccacataac tcaggc 16

<210> 3038

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3038

gattaattct cctatg 16

<210> 3039

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3039

tgagatattc ctctca 16

<210> 3040

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3040

tacaggacag gtaaag 16

<210> 3041

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3041

tagaatgcat aacacg 16

<210> 3042

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3042

caggcggaca cgcccg 16

<210> 3043

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3043

atggctaaac ctggca 16

<210> 3044

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3044

tccgaaaaga ctggag 16

<210> 3045

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3045

tgctaaagga gtgcag 16

<210> 3046

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3046

ggtacgggat ttccgg 16

<210> 3047

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3047

agtgagaaaa cccccc 16

<210> 3048

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3048

ccacgaaggg cagtgc 16

<210> 3049

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3049

tttagtatca cctcta 16

<210> 3050

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3050

agggagctca ttttga 16

<210> 3051

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3051

gaaggcctga gttacc 16

<210> 3052

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3052

aaagagtggt acacct 16

<210> 3053

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3053

ggagctagtt ttatgt 16

<210> 3054

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3054

ttactaattc cataga 16

<210> 3055

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3055

actgttaccg atgctt 16

<210> 3056

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3056

ctctgtaact gactaa 16

<210> 3057

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3057

tgtcacctgg caacct 16

<210> 3058

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3058

caagtgtcta aagtcc 16

<210> 3059

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3059

ggctgaaacg gtcagc 16

<210> 3060

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3060

actcttaggc acatca 16

<210> 3061

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3061

aggtaagatc tccatg 16

<210> 3062

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3062

ccttaagcta tttggt 16

<210> 3063

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3063

gttactcacg agcacc 16

<210> 3064

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3064

acgaggttgc cgagat 16

<210> 3065

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3065

ctgaaagcga gtcaga 16

<210> 3066

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3066

actgtatgga acccca 16

<210> 3067

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3067

tcatgtaaag tctgct 16

<210> 3068

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3068

aaagaagcaa gtcggt 16

<210> 3069

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3069

attatagagc atcact 16

<210> 3070

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3070

ccacatgtcc cgtggg 16

<210> 3071

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3071

tctaacagat aacgag 16

<210> 3072

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3072

cctgaaaaga gccgcc 16

<210> 3073

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3073

taacttctcc tgtgca 16

<210> 3074

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3074

gtacgagcac atgtca 16

<210> 3075

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3075

ctggcctgaa gcttag 16

<210> 3076

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3076

aagtctacag ccccag 16

<210> 3077

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3077

gcacagccct tggtta 16

<210> 3078

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3078

cactgccgtg atctga 16

<210> 3079

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3079

gaaacgagtt gacaca 16

<210> 3080

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3080

cgcttgtgga tataca 16

<210> 3081

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3081

agaccaattt atgcca 16

<210> 3082

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3082

cagcattgga cccacg 16

<210> 3083

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3083

agaggaatga gcactc 16

<210> 3084

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3084

tgtagaagcc cacaag 16

<210> 3085

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3085

gatagatctg tggtaa 16

<210> 3086

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3086

ggaacgaaga gcaggg 16

<210> 3087

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3087

gcagggaccg cgccag 16

<210> 3088

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3088

gcaaacgaca agtggc 16

<210> 3089

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3089

ccgcagccca aaggct 16

<210> 3090

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3090

cgcactccgg gcaccc 16

<210> 3091

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3091

acggacgaac gcgcaa 16

<210> 3092

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3092

ggacgcacgg agaggg 16

<210> 3093

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3093

agaaacagag acgcgg 16

<210> 3094

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3094

taggactaag gacagc 16

<210> 3095

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3095

atttataacc ggtaga 16

<210> 3096

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3096

cagatttaca ccgttg 16

<210> 3097

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3097

gcataggcat ccttcc 16

<210> 3098

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3098

cgggtctgag atgtcc 16

<210> 3099

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3099

gtgacccaca taactc 16

<210> 3100

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3100

gtgtgattaa ttctcc 16

<210> 3101

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3101

gatgagatat tcctct 16

<210> 3102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3102

tgtacaggac aggtaa 16

<210> 3103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3103

acctaactaa atgtca 16

<210> 3104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3104

attccaacag gcggac 16

<210> 3105

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3105

atatggctaa acctgg 16

<210> 3106

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3106

atccgaaaag actgga 16

<210> 3107

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3107

tgtgaacctg ctaaag 16

<210> 3108

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3108

ttggtacggg atttcc 16

<210> 3109

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3109

tgggatgcca ccatcc 16

<210> 3110

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3110

taagatccca cgaagg 16

<210> 3111

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3111

ccgttccttt tttagt 16

<210> 3112

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3112

tagattctcc ctgcac 16

<210> 3113

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3113

gttcagtgtg ttgacc 16

<210> 3114

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3114

tgctgcaaat ccctct 16

<210> 3115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3115

tttcaggagc tagttt 16

<210> 3116

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3116

catggttact aattcc 16

<210> 3117

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3117

tactgttacc gatgct 16

<210> 3118

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3118

gcgctctctc tgtaac 16

<210> 3119

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3119

ctgtcacctg gcaacc 16

<210> 3120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3120

aatcaccctg gtcacc 16

<210> 3121

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3121

acttatttgt ggctca 16

<210> 3122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3122

attactctta ggcaca 16

<210> 3123

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3123

gtaggtaaga tctcca 16

<210> 3124

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3124

aaccttaagc tatttg 16

<210> 3125

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3125

tcagttactc acgagc 16

<210> 3126

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3126

aatcacgagg ttgccg 16

<210> 3127

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3127

tttgagactt aaccca 16

<210> 3128

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3128

taactgtatg gaaccc 16

<210> 3129

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3129

ctggatatgt ggtgtt 16

<210> 3130

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3130

tataacggtg tttcag 16

<210> 3131

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3131

tcctattata gagcat 16

<210> 3132

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3132

aacgactcca cagagc 16

<210> 3133

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3133

gccgaagtca acagga 16

<210> 3134

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3134

tccaaccttt atgatt 16

<210> 3135

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3135

tataacttct cctgtg 16

<210> 3136

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3136

gaagtacgag cacatg 16

<210> 3137

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3137

cagcaccgtg gtgcga 16

<210> 3138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3138

gcaagtctac agcccc 16

<210> 3139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3139

ataacatgag agtgtt 16

<210> 3140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3140

cacactgccg tgatct 16

<210> 3141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3141

aaagaaacga gttgac 16

<210> 3142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3142

agtaacttga cttgag 16

<210> 3143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3143

atggcaaaag accaat 16

<210> 3144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3144

tgctttgcag cattgg 16

<210> 3145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3145

agcttactgt gattct 16

<210> 3146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3146

cttggcaggg agcggc 16

<210> 3147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3147

cggatagatc tgtggt 16

<210> 3148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3148

ccttaggaac gaagag 16

<210> 3149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3149

aggcagggac cgcgcc 16

<210> 3150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3150

ctgcaaacga caagtg 16

<210> 3151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3151

acgcacccgc agccca 16

<210> 3152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3152

aggcaccgca ctccgg 16

<210> 3153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3153

cgcacggacg aacgcg 16

<210> 3154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3154

gcggacgcac ggagag 16

<210> 3155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3155

gctagcagga gcgaga 16

<210> 3156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3156

cctaggacta aggaca 16

<210> 3157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3157

ggtatttata accggt 16

<210> 3158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3158

tcagatttac accgtt 16

<210> 3159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3159

gttgcatagg catcct 16

<210> 3160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3160

cactttgtac gggtct 16

<210> 3161

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3161

acttgtgacc cacata 16

<210> 3162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3162

cagtgtgatt aattct 16

<210> 3163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3163

cgccagccag atgttt 16

<210> 3164

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3164

gttgtacagg acaggt 16

<210> 3165

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3165

caggaactga cctaac 16

<210> 3166

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3166

catattccaa caggcg 16

<210> 3167

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3167

gtcatatggc taaacc 16

<210> 3168

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3168

gactgacagc cgaagc 16

<210> 3169

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3169

ggcatcatgt agttgt 16

<210> 3170

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3170

acattggtac gggatt 16

<210> 3171

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3171

cttggctgtg ggatgc 16

<210> 3172

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3172

aaataagatc ccacga 16

<210> 3173

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3173

ggtatttttc cgttcc 16

<210> 3174

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3174

gctagattct ccctgc 16

<210> 3175

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3175

tccaaagggt tcagtg 16

<210> 3176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3176

cccttgctgc aaatcc 16

<210> 3177

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3177

aacgcaagtc tgaatt 16

<210> 3178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3178

tcccatggtt actaat 16

<210> 3179

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3179

tcatttactg ttaccg 16

<210> 3180

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3180

aacgagccag tgcaca 16

<210> 3181

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3181

aggttcctgt cacctg 16

<210> 3182

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3182

ggtgctccta aatcac 16

<210> 3183

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3183

gacttatttg tggctc 16

<210> 3184

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3184

tgtattactc ttaggc 16

<210> 3185

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3185

ctttatagta ggtaag 16

<210> 3186

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3186

caaaccttaa gctatt 16

<210> 3187

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3187

caagacaagg gtttga 16

<210> 3188

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3188

aaatcacgag gttgcc 16

<210> 3189

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3189

tgtatcatgc atacca 16

<210> 3190

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3190

ctggtaactg tatgga 16

<210> 3191

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3191

actggatatg tggtgt 16

<210> 3192

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3192

aatataacgg tgtttc 16

<210> 3193

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3193

gaacaagtgt atcttt 16

<210> 3194

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3194

ggacaccacc tcgagg 16

<210> 3195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3195

tctactggag tcaagc 16

<210> 3196

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3196

tccaccctcc gtctca 16

<210> 3197

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3197

cctataactt ctcctg 16

<210> 3198

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3198

ccagaagtac gagcac 16

<210> 3199

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3199

tgcagcaccg tggtgc 16

<210> 3200

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3200

cgcgcaagtc tacagc 16

<210> 3201

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3201

tccaacccta gataac 16

<210> 3202

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3202

ttcacactgc cgtgat 16

<210> 3203

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3203

ccgcaaaaga aacgag 16

<210> 3204

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3204

atggaacagt aacttg 16

<210> 3205

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3205

gtcacgcaat ggcaaa 16

<210> 3206

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3206

aactagtcga cagcta 16

<210> 3207

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3207

agcaagagct tactgt 16

<210> 3208

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3208

gaatcttggc agggag 16

<210> 3209

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3209

gaatggcgga tagatc 16

<210> 3210

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3210

ccccttagga acgaag 16

<210> 3211

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3211

agctgcggag cctggg 16

<210> 3212

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3212

ggctctgcaa acgaca 16

<210> 3213

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3213

tgtaacgcac ccgcag 16

<210> 3214

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3214

gtccgccccg cgcggt 16

<210> 3215

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3215

agaacgcacg gacgaa 16

<210> 3216

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3216

ggcgcggacg cacgga 16

<210> 3217

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3217

tcgcgcaaag ggcaag 16

<210> 3218

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3218

cggaggttcc ttgagg 16

<210> 3219

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3219

tgggtattta taaccg 16

<210> 3220

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3220

ccttcagatt tacacc 16

<210> 3221

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3221

atgttgcata ggcatc 16

<210> 3222

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3222

cctgtacact ttgtac 16

<210> 3223

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3223

tcaacttgtg acccac 16

<210> 3224

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3224

tgaggcatac agtgtg 16

<210> 3225

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3225

cataaaggac cccgcc 16

<210> 3226

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3226

ctgagttgta caggac 16

<210> 3227

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3227

aatggcagca ccgtgt 16

<210> 3228

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3228

taaggcacta cttcca 16

<210> 3229

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3229

gagatacttg tactgt 16

<210> 3230

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3230

tagactgaca gccgaa 16

<210> 3231

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3231

gggtggcatc atgtag 16

<210> 3232

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3232

catgggacat tggtac 16

<210> 3233

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3233

gagagtaaac ttggct 16

<210> 3234

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3234

tatttatgag cttcca 16

<210> 3235

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3235

catggtattt ttccgt 16

<210> 3236

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3236

ttgctagatt ctccct 16

<210> 3237

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3237

aaacatccaa agggtt 16

<210> 3238

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3238

agcccttgct gcaaat 16

<210> 3239

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3239

gtaaacgcaa gtctga 16

<210> 3240

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3240

ctttcccatg gttact 16

<210> 3241

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3241

cacctgatct tgctgc 16

<210> 3242

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3242

tgatggagaa acgagc 16

<210> 3243

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3243

aaaaggttcc tgtcac 16

<210> 3244

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3244

ctaatggtgc tcctaa 16

<210> 3245

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3245

gaggacttat ttgtgg 16

<210> 3246

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3246

tgtgtattac tcttag 16

<210> 3247

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3247

tctttatagt aggtaa 16

<210> 3248

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3248

attccaaacc ttaagc 16

<210> 3249

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3249

gttcaagaca agggtt 16

<210> 3250

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3250

cagaaatcac gaggtt 16

<210> 3251

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3251

atctgtatca tgcata 16

<210> 3252

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3252

ctgccactgg taactg 16

<210> 3253

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3253

gggtggtaga atgtga 16

<210> 3254

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3254

atgaacccta agttta 16

<210> 3255

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3255

aaggaacaag tgtatc 16

<210> 3256

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3256

ctccggagtc agtgct 16

<210> 3257

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3257

gaccatctga tccgga 16

<210> 3258

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3258

acagtccact ccaccc 16

<210> 3259

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3259

acttatagca ctctcc 16

<210> 3260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3260

aaacttgggt cactta 16

<210> 3261

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3261

cttagaatga gaggtg 16

<210> 3262

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3262

agtcgcgcaa gtctac 16

<210> 3263

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3263

ggcgagttgg cacaat 16

<210> 3264

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3264

cattcacact gccgtg 16

<210> 3265

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3265

gcccgcaaaa gaaacg 16

<210> 3266

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3266

tctgagtaga cttctt 16

<210> 3267

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3267

cgtagtcacg caatgg 16

<210> 3268

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3268

ggaactagtc gacagc 16

<210> 3269

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3269

accgaacaca ccaggt 16

<210> 3270

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3270

tctccaaagc atagag 16

<210> 3271

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3271

attcttgaat agagga 16

<210> 3272

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3272

atgttagcca attcct 16

<210> 3273

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3273

ttatgttagc caattc 16

<210> 3274

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3274

tttatgttag ccaatt 16

<210> 3275

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3275

gtgtctaaag tcccat 16

<210> 3276

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3276

aagtgtctaa agtccc 16

<210> 3277

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3277

aagcagtgat gtcagg 16

<210> 3278

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3278

caagcagtga tgtcag 16

<210> 3279

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3279

cacatcaatg ttttag 16

<210> 3280

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3280

ggcacatcaa tgtttt 16

<210> 3281

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3281

atgtgtatta ctctta 16

<210> 3282

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3282

aatgtgtatt actctt 16

<210> 3283

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3283

tgtgcttgcc aagcct 16

<210> 3284

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3284

cgtgtgcttg ccaagc 16

<210> 3285

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3285

acgtgtgctt gccaag 16

<210> 3286

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3286

ttcatgtaaa gtctgc 16

<210> 3287

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3287

aagttcatgt aaagtc 16

<210> 3288

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3288

actaagcttg ataaag 16

<210> 3289

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3289

agtgttccag gagata 16

<210> 3290

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3290

gctcccgaca cgcgcc 16

<210> 3291

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3291

atgcggaggt tccttg 16

<210> 3292

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3292

tgagatgcgg aggttc 16

<210> 3293

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3293

agtgagatgc ggaggt 16

<210> 3294

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3294

agagtgagat gcggag 16

<210> 3295

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3295

accggtagag tgagat 16

<210> 3296

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3296

gagttgtaca ggacag 16

<210> 3297

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3297

gtctgagttg tacagg 16

<210> 3298

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3298

aggtctgagt tgtaca 16

<210> 3299

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3299

aatggagata cttgta 16

<210> 3300

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3300

gacaatggag atactt 16

<210> 3301

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3301

ttccgggtgt ggctga 16

<210> 3302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3302

atttccgggt gtggct 16

<210> 3303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3303

gtatttttcc gttcct 16

<210> 3304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3304

atggtatttt tccgtt 16

<210> 3305

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3305

gtttgccatg gtattt 16

<210> 3306

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3306

cattgctaga ttctcc 16

<210> 3307

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3307

ttaccgcatt gctaga 16

<210> 3308

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3308

ctgagttacc gcattg 16

<210> 3309

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3309

ttagccaatt cctcca 16

<210> 3310

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3310

accgatgctt caagac 16

<210> 3311

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3311

ttaccgatgc ttcaag 16

<210> 3312

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3312

ttactgttac cgatgc 16

<210> 3313

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3313

gcaagtgtct aaagtc 16

<210> 3314

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3314

ttaggcacat caatgt 16

<210> 3315

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3315

ttactcttag gcacat 16

<210> 3316

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3316

gatctccatg gtgcag 16

<210> 3317

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3317

taggtaagat ctccat 16

<210> 3318

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3318

gtgcttgcca agccta 16

<210> 3319

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3319

ccaaacctta agctat 16

<210> 3320

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3320

aattccaaac cttaag 16

<210> 3321

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3321

aggttgccga gatata 16

<210> 3322

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3322

cgaggttgcc gagata 16

<210> 3323

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3323

gagccaactt atagca 16

<210> 3324

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3324

cagagccaac ttatag 16

<210> 3325

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3325

gaagcttagt tatctg 16

<210> 3326

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3326

ggcctgaagc ttagtt 16

<210> 3327

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3327

gtcgcgcaag tctaca 16

<210> 3328

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3328

gttggcacaa ttctct 16

<210> 3329

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3329

gcgagttggc acaatt 16

<210> 3330

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3330

atggcgagtt ggcaca 16

<210> 3331

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3331

gaatggcgag ttggca 16

<210> 3332

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3332

cgtgatctga gactac 16

<210> 3333

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3333

actgccgtga tctgag 16

<210> 3334

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3334

tagatctgtg gtaatc 16

<210> 3335

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3335

aatggcggat agatct 16

<210> 3336

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3336

gttggctggt ctttgt 16

<210> 3337

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3337

ggttggctgg tctttg 16

<210> 3338

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3338

tggttggctg gtcttt 16

<210> 3339

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3339

ttggttggct ggtctt 16

<210> 3340

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3340

attatatact ggttgg 16

<210> 3341

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3341

gggattatat actggt 16

<210> 3342

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3342

tgggattata tactgg 16

<210> 3343

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3343

gtgatagctg agctga 16

<210> 3344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3344

tgtgatagct gagctg 16

<210> 3345

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3345

atgtgatagc tgagct 16

<210> 3346

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3346

gatgtgatag ctgagc 16

<210> 3347

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3347

tgatgtgata gctgag 16

<210> 3348

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3348

ttgatgtgat agctga 16

<210> 3349

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3349

agtgacttgc atccat 16

<210> 3350

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3350

cagtgacttg catcca 16

<210> 3351

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3351

acagtgactt gcatcc 16

<210> 3352

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3352

gacagtgact tgcatc 16

<210> 3353

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3353

ttacgcttat ttttcc 16

<210> 3354

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3354

caatcttaac ctggag 16

<210> 3355

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3355

atactggttg gttggc 16

<210> 3356

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3356

gccgatcatc aacttc 16

<210> 3357

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3357

cccggccgat catcaa 16

<210> 3358

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3358

atagctgagc tgatca 16

<210> 3359

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3359

tggattgatg tgatag 16

<210> 3360

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3360

acttgcatcc atgtca 16

<210> 3361

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3361

gtgacttgca tccatg 16

<210> 3362

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3362

aagtggaact catagg 16

<210> 3363

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3363

atctgtatag ttctca 16

<210> 3364

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3364

taatctgtat agttct 16

<210> 3365

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3365

tctggctagc agaggt 16

<210> 3366

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3366

atgtgttctg gtaaat 16

<210> 3367

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3367

tggattgctg atgtgt 16

<210> 3368

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3368

tctggattgc tgatgt 16

<210> 3369

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3369

tcttctggat tgctga 16

<210> 3370

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3370

aatcttctgg attgct 16

<210> 3371

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3371

agaacattac gagagg 16

<210> 3372

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3372

cgatcatcaa cttctt 16

<210> 3373

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3373

actggattga tgtgat 16

<210> 3374

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3374

ggaactcata ggtgta 16

<210> 3375

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3375

ctgatgtgtt ctggta 16

<210> 3376

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3376

tacgcttatt tttcca 16

<210> 3377

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3377

gcaatcttaa cctgga 16

<210> 3378

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3378

ggattgatgt gatagc 16

<210> 3379

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3379

tctgtatagt tctcaa 16

<210> 3380

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3380

tagttgtctg gctagc 16

<210> 3381

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3381

tgtctggcta gcagag 16

<210> 3382

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3382

cgtagcccct caggaa 16

<210> 3383

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3383

ctggattgct gatgtg 16

<210> 3384

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3384

cgccgataag gtacac 16

<210> 3385

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 3385

ggctactacg ccgtca 16

<210> 3386

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3386

aagccttggc gttctcagac t 21

<210> 3387

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3387

tcagctcctt cacgaggatt tc 22

<210> 3388

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Probe

<400> 3388

ccggctgcac atctgcctgt actacc 26

<210> 3389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3389

ggcaaagaaa gctcatcaca g 21

<210> 3390

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3390

ggattgctga tgtgttctgg ta 22

<210> 3391

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Probe

<400> 3391

tagcccctca ggaaatgtcc actg 24

<210> 3392

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3392

cggaaatccc gtaccaatgt 20

<210> 3393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3393

tggcaaccat tttcacaagc t 21

<210> 3394

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Probe

<400> 3394

tttggacccc gcggccac 18

<210> 3395

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3395

tcccgtgttg cttcaaact 19

<210> 3396

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3396

tacctgctgg cagttctttc 20

<210> 3397

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Probe

<400> 3397

acagatggga cttaacaggc aatggg 26

<210> 3398

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3398

cggactatga cttagttgcg ttac 24

<210> 3399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer

<400> 3399

gccatgccaa tctcatcttg t 21

<210> 3400

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Probe

<400> 3400

cctttcttga caaaacctaa cttgcgcaga 30