(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월24일
(11) 등록번호 10-2342916
(24) 등록일자 2021년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 47/14* (2017.01)
A61K 48/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7008410(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 2021년04월16일
(85) 번역문제출일자 2021년03월22일
(65) 공개번호 10-2021-0034124
(43) 공개일자 2021년03월29일
(62) 원출원 특허 10-2015-7028742
원출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 2019년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/025882
(87) 국제공개번호 WO 2014/160129
국제공개일자 2014년10월02일
(30) 우선권주장
61/782,531 2013년03월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2005116204 A1*
WO2009108931 A1
WO2009111701 A1
EP01752536 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
(72) 발명자
피츠제럴드 케빈
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
버틀러 제임스
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

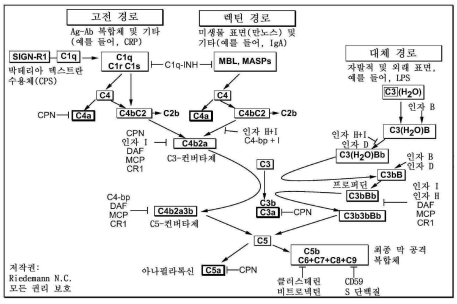
전체 청구항 수 : 총 27 항 심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 **보체 성분 C5 iRNA 조성물 및 그 이용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 보체 성분 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, 이중 가닥 리보핵산(dsRNA), 조성물, 및 C5의 발현을 억제하고, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, 발작성 야간혈색소뇨증을 갖는 피검자를 치료하기 위한 그러한 iRNA, 예를 들어, dsRNA, 조성물의 이용 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/3125 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/351 (2013.01)
C12N 2310/3527 (2013.01)

(72) 발명자
베텐코트 브라이언
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
보로도브스키 안나
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
쿠치만치 사티야나라야나
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
채리스 클라우스
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
마노하란 무티아
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
마이어 마틴
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
라지브 칼란토타틸 지.
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
포스터 도널드
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300

(30) 우선권주장
61/837,399 2013년06월20일 미국(US)
61/904,579 2013년11월15일 미국(US)
61/912,777 2013년12월06일 미국(US)
61/942,367 2014년02월20일 미국(US)

명 세 서

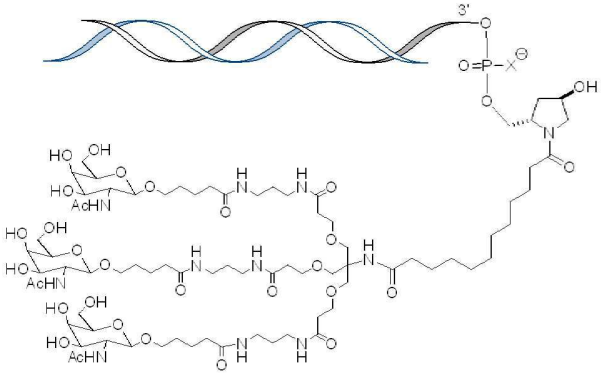
청구범위

청구항 1

보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제로서, 상기 dsRNA는 5'- asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3' (SEQ ID NO:2876)의 뉴클레오티드 서열과 4개 이하의 염기가 상이한 센스 가닥 및 5'- usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3' (SEQ ID NO:2889)의 뉴클레오티드 서열과 4개 이하의 염기가 상이한 안티센스 가닥을 포함하고,

여기서, a, g, c 및 u 는 각각 2'-O-메틸(2'-OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf 는 각각 2'-플루오로 A, G, C 및 U이고; dT 는 데옥시-티민 뉴클레오티드이고; s 는 포스포로티오에이트 결합이며,

리간드가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 상기 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트되는, dsRNA 작용제:



상기 식에서,

X는 O이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 센스 가닥은 5'- asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3' (SEQ ID NO:2876)의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 염기가 상이하고, 상기 안티센스 가닥은 5'- usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3' (SEQ ID NO:2889)의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 염기가 상이한, dsRNA 작용제.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 센스 가닥은 5'- asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3' (SEQ ID NO:2876)의 뉴클레오티드 서열과 2개 이하의 염기가 상이하고, 상기 안티센스 가닥은 5'- usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3' (SEQ ID NO:2889)의 뉴클레오티드 서열과 2개 이하의 염기가 상이한, dsRNA 작용제.

청구항 4

보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제로서, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 센스 가닥은 5'-asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfauaL96 - 3' (SEQ ID NO:2876)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 5'- usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3' (SEQ ID NO:2889)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

여기서, a, g, c 및 u 는 각각 2'-O-메틸(2'-OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf 는 각각 2'-플루오로 A, G, C 및 U이고; dT 는 데옥시-티민 뉴클레오티드이고; s 는 포스포로티오에이트 결합이며,

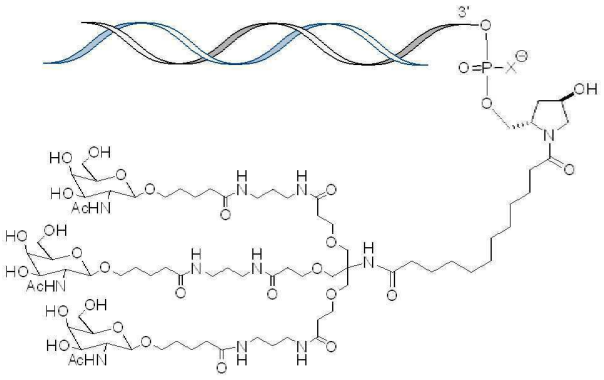
L96은 N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도데카노일)]-4-하이드록시프롤리놀인, dsRNA 작용제.

청구항 5

보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제로서, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 센스 가닥은 5'- asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3' (SEQ ID NO:2876)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 5'- usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3' (SEQ ID NO:2889)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

여기서, a, g, c 및 u 는 각각 2'-O-메틸(2'-OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf 는 각각 2'-플루오로 A, G, C 및 U이고; dT 는 데옥시-티민 뉴클레오티드이고; s 는 포스포로티오에이트 결합이며,

리간드가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 상기 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트되는, dsRNA 작용제:



상기 식에서,

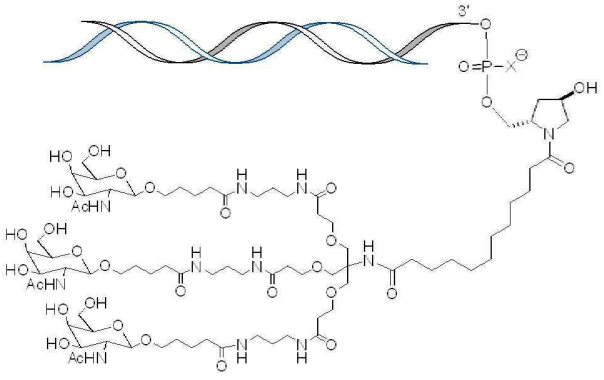
X는 O이다.

청구항 6

보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제로서, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 센스 가닥은 5'- asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3' (SEQ ID NO:2876)의 뉴클레오티드 서열로 이루어지고, 상기 안티센스 가닥은 5'- usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3' (SEQ ID NO:2889)의 뉴클레오티드 서열로 이루어지며,

여기서, a, g, c 및 u 는 각각 2'-O-메틸(2'-OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf 는 각각 2'-플루오로 A, G, C 및 U이고; dT 는 데옥시-티민 뉴클레오티드이고; s 는 포스포로티오에이트 결합이며,

리간드가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 상기 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트되는, dsRNA 작용제:



상기 식에서,

X는 O이다.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 dsRNA 작용제를 함유하는 세포.

청구항 8

세포에서의 보체 성분 C5 발현을 억제하는 시험관내 방법으로서, 상기 방법은

(a) 상기 세포를 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 dsRNA 작용제와 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성된 세포를 보체 성분 C5 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 상기 세포에서 보체 성분 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

치료적 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 dsRNA 작용제를 포함하는, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 인간 피검자를 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 10

예방적 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 dsRNA 작용제를 포함하는, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 인간 피검자에서의 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,

항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 함께 상기 피검자에게 투여하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 dsRNA 작용제의 치료적 유효량이 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 내지 50 mg/kg인, 약학적 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서,

항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 함께 상기 피검자에게 투여하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서,

상기 dsRNA 작용제의 예방적 유효량이 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 내지 50 mg/kg인, 약학적 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, 완충 용액을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 완충 용액은 아세트산염, 시트르산염, 프롤라민, 탄산염 또는 인산염 또는 그들의 임의의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 완충 용액은 인산염 완충 염수(PBS)인, 약학적 조성물.

청구항 18

제9항에 있어서, 비완충 용액을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 비완충 용액은 염수 또는 물인, 약학적 조성물.

청구항 20

제9항에 있어서,

상기 dsRNA가 피검자 내에서, 혈관내 용혈의 감소, 헤모글로빈 수준의 안정화 및 C5 단백질의 감소 중 하나 이상을 야기하는, 약학적 조성물.

청구항 21

제9항에 있어서,

상기 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH), 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS), 천식, 류마티스 관절염(RA); 항인지질 항체 증후군; 루푸스 신장염; 허혈-재관류 손상; 전형적 또는 감염성 용혈성 요독 증후군(tHUS); 고밀도침착병(DDD); 시신경척수염(NMO); 다초점 운동 신경병증(MMN); 다발성 경화증(MS); 황반 변성(예를 들어, 연령-관련 황반 변성(AMD)); 용혈, 상승된 간 효소 및 혈소판 감소(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판 감소 자반증(TTP); 자연 유산(spontaneous fetal loss); 파우시-면역 혈관염(Pauci-immune vasculitis); 수포성 표피박리증(epidermolysis bullosa); 재발성 유산(recurrent fetal loss); 전자간증, 외상성 뇌 손상, 중증근육무력증, 저온응집병, 피부근염 수포성 유천포창, 쉬가 독소 이. 콜라이-관련 용혈성 요독 증후군, C3 신장병증, 항-호중구 세포질 항체-관련 혈관염, 체액 및 혈관 이식 거부, 이식편 기능이상, 심근 경색증, 동종이계 이식, 패혈증, 관상동맥병, 피부근염, 그레이브스병, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 전신 염증 반응 패혈증, 패혈쇼크, 척수 손상, 사구체신염, 하시모토 갑상선염, I형 당뇨병, 건선, 천포창, 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA), ITP, 굿파스처 증후군, 데고스병(Degos disease), 항인지질 증후군(APS), 파국적 APS(CAPS), 심혈관 장애, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초 혈관 장애, 신장혈관 장애, 장간막/장 혈관 장애, 혈관염, 헤노호-쉔라인 자반병성 신장염, 전신 홍반성 루푸스-관련 혈관염, 류마티스 관절염과 관련된 혈관염, 면역 복합체 혈관염, 다카야스병, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병증, 카와사키 병(동맥염), 정맥 기체 색전(VGE) 및 스텐트 삽입 후의 재협착증, 회전죽상반제술(rotational atherectomy), 막 신장병증, 길랭-바레 증후군 및 경혈관 관상동맥 확장술(PTCA)로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH)인, 약학적 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서,

상기 보체 성분 C5-관련 질병은 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)인, 약학적 조성물.

청구항 24

제10항에 있어서,

상기 dsRNA가 피검자 내에서, 혈관내 용혈의 감소, 헤모글로빈 수준의 안정화 및 C5 단백질의 감소 중 하나 이상을 야기하는, 약학적 조성물.

청구항 25

제10항에 있어서,

상기 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH), 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS), 천식, 류마티스 관절염(RA); 항인지질 항체 증후군; 루푸스 신장염; 허혈-재관류 손상; 전형적 또는 감염성 용혈성 요독 증후군(tHUS); 고밀도침착병(DDD); 시신경척수염(NMO); 다초점 운동 신경병증(MMN); 다발성 경화증(MS); 황반 변성(예를 들어, 연령-관련 황반 변성(AMD)); 용혈, 상승된 간 효소 및 혈소판 감소(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판 감소 자반증(TTP); 자연 유산(spontaneous fetal loss); 파우시-면역 혈관염(Pauci-immune vasculitis); 수포성

표피박리증(epidermolysis bullosa); 재발성 유산(recurrent fetal loss); 전자간증, 외상성 뇌 손상, 중증근육무력증, 저온응집병, 피부근염 수포성 유천포창, 쉬가 독소 이. 콜라이-관련 용혈성 요독 증후군, C3 신장병증, 항-호중구 세포질 항체-관련 혈관염, 체액 및 혈관 이식 거부, 이식편 기능이상, 심근 경색증, 동종이계 이식, 패혈증, 관상동맥병, 피부근염, 그레이브스병, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 전신 염증 반응 패혈증, 패혈쇼크, 척수 손상, 사구체신염, 하시모토 갑상선염, I형 당뇨병, 건선, 천포창, 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA), ITP, 굿파스처 증후군, 데고스병(Degos disease), 항인지질 증후군(APS), 파국적 APS(CAPS), 심혈관 장애, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초 혈관 장애, 신장혈관 장애, 장간막/장 혈관 장애, 혈관염, 헤노호-쉔라인 자반병성 신장염, 전신 홍반성 루푸스-관련 혈관염, 류마티스 관절염과 관련된 혈관염, 면역 복합체 혈관염, 다카야스병, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병증, 카와사키 병(동맥염), 정맥 기체 색전(VGE) 및 스텐트 삽입 후의 재협착증, 회전죽상반제술(rotational atherectomy), 막 신장병증, 길랭-바레 증후군 및 경혈관 관상동맥 확장술(PTCA)로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH)인, 약학적 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서,

상기 보체 성분 C5-관련 질병은 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)인, 약학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2013년 3월 14일에 출원된 미국 가출원 제61/782,531호, 2013년 6월 20일에 출원된 미국 가출원 제61/837,399호, 및 2013년 11월 15일에 출원된 미국 가출원 제61/904,579호, 2013년 12월 6일에 출원된 미국 가출원 제61/912,777호 및 2014년 2월 20일에 출원된 미국 가출원 제61/942367호의 이익을 주장한다. 전술한 가출원 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되고, 그의 전체가 본원에 참조로 포함된 서열 목록을 포함한다. 2014년 3월 10일에 생성된 상기 ASCII 카피는 121301-00520_SL.txt로 명명되며, 734,486 바이트 크기이다.

배 경 기 술

[0005] 보체는 1890년대에 처음 발견되었으며, 그때, 그것은 정상 혈청에 존재하는 열-안정성 항체에 의한 박테리아의 사멸을 보조하거나 "보충"하는 것으로 관찰되었다(Walport, M.J. (2001) *N Engl J Med*. 344:1058). 보체 시스템은 혈액 중 가용성 단백질로 존재하거나, 막-회합 단백질로 존재하는 30개 초과의 단백질로 구성된다. 보체의 활성화는 보체 활성화 경로로 알려져 있는 순차적인 효소 반응의 캐스케이드를 야기하여, 주화성에서 아폽토시스(apoptosis)에 이르는 많은 생리적 반응을 유도하는 강력한 아나필라톡신(anaphylatoxin) C3a 및 C5a의 형성을 초래한다. 처음에는, 보체는 침입 병원체에 대하여 강하고 신속한 반응을 시작하는 선천성 면역에서 주요 역할을 수행하는 것으로 여겨졌다. 그러나 최근에는 보체가 병원체의 제거(Dunkelberger JR and Song WC. (2010) *Cell Res*. 20:34; Molina H, 등 (1996) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93:3357), 병원체 재침입을 방지하는 면역 기억의 유지를 돕고, 수많은 인간 병태에 연루되는(Qu, H, *et al*. (2009) *Mol Immunol*. 47:185; Wagner, E. and Frank MM. (2010) *Nat Rev Drug Discov*. 9:43) T 및 B 세포를 수반하는 획득 면역에서 중요한 역할을 수행한다는 증거가 증가하고 있다.

[0006] 보체 활성화는 이어서, 순차적으로 절단되고 활성화되는 불활성 자이모겐(zymogen)으로 대부분 존재하는 단백질을 수반하는 3가지 상이한 경로, 대체 경로, 고전 경로 및 렉틴 경로(도 1)를 통해 발생하는 것으로 알려져 있다. 보체 활성화의 모든 경로는 C5 분자의 절단을 야기하여, 아나필라톡신 C5a 및 이후에 최종 보체 복합체(C5b-9)를 형성하는 C5b를 생성한다. C5a는 다양한 면역 및 비-면역 세포에서 발현되는 고전의 G-단백질 결합 수용체 C5aR(CD88) 및 비-G 단백질 결합 수용체 C5L2(GPR77)와의 상호작용을 통해 뚜렷한 염증유발 활성을 발휘한다. C5b-9는 막 공격 복합체(MAC)의 형성을 통해 세포용해를 유발하며, 하위-용해(sub-lytic) MAC 및 가용성 C5b-9는 또한, 다수의 비-세포용해 면역 기능을 지닌다. C5 절단으로부터 생성되는 이들 2개의 보체 이펙터(effector), C5a 및 C5b-9는 발작성 야간혈색소뇨증, 류마티스 관절염, 허혈-재관류 손상 및 신경변성 질병을 포함하는 상이한 질병에서 병적이상의 전파 및/또는 개시의 원인이 되는 보체 시스템의 주요 성분이다.

[0007] 현재까지, C5-C5a 축을 표적으로 하는 오직 하나의 치료제, 항-C5 항체, 에쿨리주맙(eculizumab)(Soliris®)만이 보체 성분 C5-관련 질병의 치료에 이용가능하다. 에쿨리주맙이 발작성 야간혈색소뇨증(PNH) 및 비정형 용혈요독 증후군(aHUS)의 치료에 효율적인 것으로 보이고, 현재 추가의 보체 성분 C5-관련 질병용으로 임상 시험에서 평가되고 있지만, 에쿨리주맙 치료법은 연간 약 400,000 달러의 비용으로, 주마다의 고용량 주입에 이어서, 격주의 유지 주입을 필요로 한다. 따라서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자를 위한 대체 요법 및 병용 요법이 당업계에 필요하다.

발명의 내용

[0008] **요약**

[0009] 본 발명은 C5 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 야기하는 iRNA 조성물을 제공한다. C5 유전자는 세포, 예를 들어, 피검자, 예컨대 인간 내의 세포에 존재할 수 있다. 또한, 본 발명은 C5 유전자의 발현을 억제하기 위한 C5 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 야기하는 iRNA 조성물을 사용하는 C5 유전자의 발현을 억제하거나 감소시키는 것으로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, 발작성 야간혈색소뇨증(PNH) 및 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)을 갖는 피검자를 치료하기 위한 방법 및 병용 요법을 제공한다.

[0010] 따라서, 일 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제를 제공하며, 여기서, dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0011] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제를 제공하며, 여기서, dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0012] 일 실시형태에 있어서, 센스 및 안티센스 가닥은 A-118320, A-118321, A-118316, A-118317, A-118332, A-118333, A-118396, A-118397, A-118386, A-118387, A-118312, A-118313, A-118324, A-118325, A-119324, A-

119325, A-119332, A-119333, A-119328, A-119329, A-119322, A-119323, A-119324, A-119325, A-119334, A-119335, A-119330, A-119331, A-119326, A-119327, A-125167, A-125173, A-125647, A-125157, A-125173 및 A-125127로 구성된 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 센스 및 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에서의 서열 중 어느 하나로 구성된 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 적어도 하나의 변형 뉴클레오티드를 포함한다.

[0013] 일 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제를 제공하며, 여기서, dsRNA 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA(SEQ ID NO: 62)를 포함하며, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU(SEQ ID NO: 113)를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 후술되는 바와 같은 적어도 하나의 변형 뉴클레오티드를 포함한다.

[0014] 일 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0015] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형을 포함한다.

[0016] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 변형 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드로 된 짧은 서열이다. 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 3'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 3'-말단에서 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0017] 일 실시형태에 있어서, 변형 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오티드, 잠금(locked) 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형 뉴클레오티드, 2'-알킬-변형 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 5'-포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오티드 및 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드기에 연결된 말단 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0018] 다른 실시형태에 있어서, 변형 뉴클레오티드는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드로 된 짧은 서열을 포함한다.

[0019] 일 실시형태에 있어서, 상보성 영역은 길이가 적어도 17개 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 상보성 영역은 길이가 19 내지 21개 뉴클레오티드이다.

[0020] 일 실시형태에 있어서, 상보성 영역은 길이가 19개 뉴클레오티드이다.

[0021] 일 실시형태에 있어서, 각각의 가닥은 길이가 30개 이하의 뉴클레오티드이다.

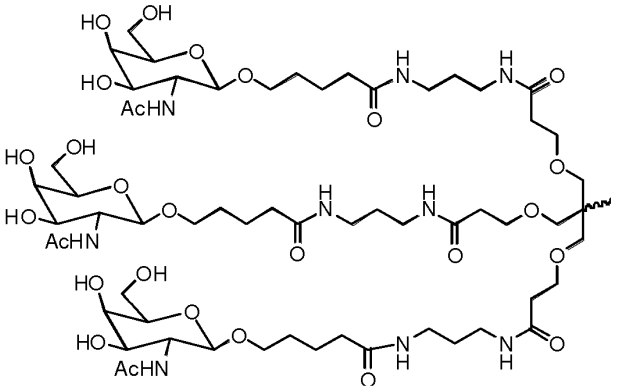
[0022] 일 실시형태에 있어서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오티드로 된 3' 오버행을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개의 뉴클레오티드로 된 3' 오버행을 포함한다.

[0023] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0024] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 dsRNA 작용제의 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트된다.

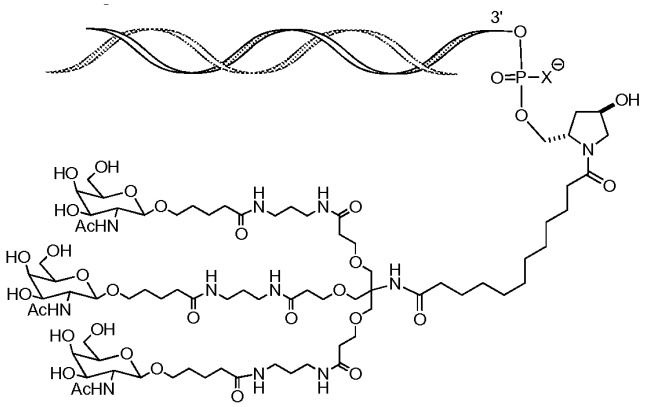
[0025] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

[0026] 일 실시형태에 있어서, 리간드는



[0027] 이다.

[0028] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:

[0029] 

[0030] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0031] 일 실시형태에 있어서, X는 O이다.

[0032] 일 실시형태에 있어서, 상보성 영역은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나의 안티센스 서열 중 하나로 구성된다.

[0033] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 AD-58123, AD-58111, AD-58121, AD-58116, AD-58133, AD-58099, AD-58088, AD-58642, AD-58644, AD-58641, AD-58647, AD-58645, AD-58643, AD-58646, AD-62510, AD-62643, AD-62645, AD-62646, AD-62650, 및 AD-62651로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0034] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제를 제공하며, 여기서, dsRNA 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA(SEQ ID NO: 62)를 포함하며, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUUdTdT(SEQ ID NO: 2899)를 포함한다.

[0035] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 작용제를 제공하며, 여기서, dsRNA 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfauaL96(SEQ ID NO: 2876)을 포함하며, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT(SEQ ID NO: 2889)를 포함한다.

[0036] 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 보체 성분 C5의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 여기서, 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하며, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0037]

센스: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

안티센스: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

[0038] 상기 식에서,

[0039] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0040] p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0041] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0042] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0043] n_p, n_p', n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0044] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며;

[0045] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0046] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0047] 일 실시형태에 있어서, i는 0이거나; j는 0이거나; i는 1이거나; j는 1이거나; i 및 j 둘 모두는 0이거나; i 및 j 둘 모두는 1이다.

[0048] 일 실시형태에 있어서, k는 0이거나; l은 0이거나; k는 1이거나; l은 1이거나; k 및 l 둘 모두는 0이거나; k 및 l 둘 모두는 1이다.

[0049] 일 실시형태에 있어서, XXX는 X'X'X'에 상보적이며, YYY는 Y'Y'Y'에 상보적이고, ZZZ는 Z'Z'Z'에 상보적이다.

[0050] 일 실시형태에 있어서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다.

[0051] 일 실시형태에 있어서, Y'Y'Y' 모티프는 5'-말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13 위치에 존재한다.

[0052] 일 실시형태에 있어서, Y'는 2'-O-메틸이다.

[0053] 일 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIIa)로 표시된다:

[0054]
센스: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'
안티센스: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y'Y'Y'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIa)

[0055] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIIb)로 표시된다:

[0056]
센스: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'
안티센스: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y'Y'Y'-$N_{b'}$-Z'Z'Z'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIb)

[0057] 상기 식에서,

[0058] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 1 내지 5개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0059] 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIIc)로 표시된다:

[0060]
센스: 5' n_p -N_a –X X X -N_b -Y Y Y -N_a - n_q 3'
안티센스: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X'X'X'-$N_{b'}$- Y'Y'Y'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIc)

[0061] 상기 식에서,

[0062] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 1 내지 5개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0063] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIId)로 표시된다:

센스: 5' n_p -N_a –X X X- N_b -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

안티센스: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′- $N_{b'}$-Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIId)

[0064]

[0065] 상기 식에서,

[0066] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 1 내지 5개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며, N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0067] 일 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 15 내지 30개 뉴클레오티드 쌍이다.

[0068] 일 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 17 내지 23개 뉴클레오티드 쌍이다. 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 17 내지 25개 뉴클레오티드 쌍이다. 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 23 내지 27개 뉴클레오티드 쌍이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19 내지 21개 뉴클레오티드 쌍이다. 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 21 내지 23개 뉴클레오티드 쌍이다.

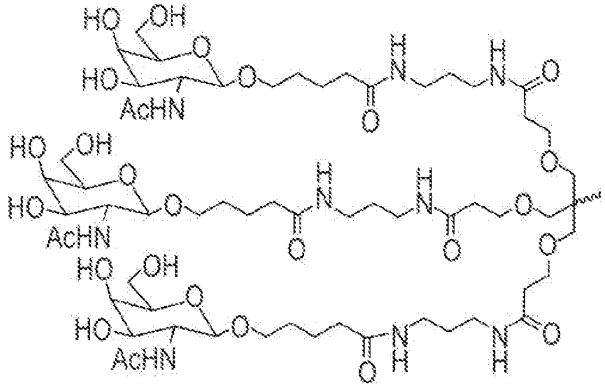
[0069] 일 실시형태에 있어서, 각각의 가닥은 15 내지 30개 뉴클레오티드를 갖는다.

[0070] 일 실시형태에 있어서, 뉴클레오티드 상의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-히드록실 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0071] 일 실시형태에 있어서, 뉴클레오티드 상의 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다.

[0072] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통하여 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

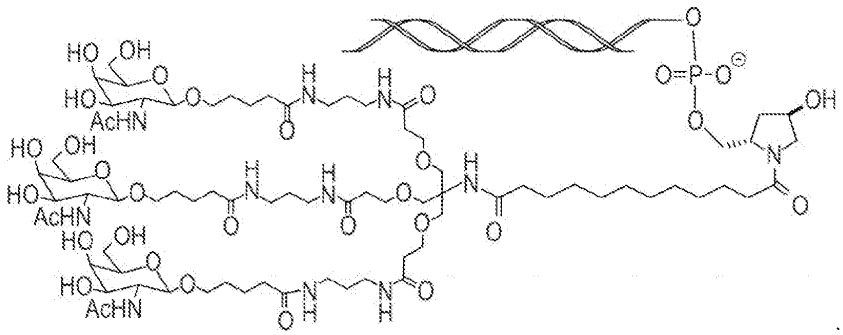
[0073] 일 실시형태에 있어서, 리간드는



[0074] 이다.

[0075] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다.

[0076] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:



[0077]

[0078] 일 실시형태에 있어서, 상기 작용제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 추가로 포함한다.

[0079] 일 실시형태에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합은 하나의 가닥의 3'-말

단에 존재한다.

[0080] 일 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 안티센스 가닥이다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 센스 가닥이다.

[0081] 일 실시형태에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합은 하나의 가닥의 5'-말단에 존재한다.

[0082] 일 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 안티센스 가닥이다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 센스 가닥이다.

[0083] 일 실시형태에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합은 하나의 가닥의 5'- 및 3'-말단 둘 모두에 존재한다.

[0084] 일 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 안티센스 가닥이다.

[0085] 일 실시형태에 있어서, 듀플렉스의 안티센스 가닥의 5'-말단의 1 위치에서의 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0086] 일 실시형태에 있어서, Y 뉴클레오티드는 2'-플루오로 변형을 포함한다.

[0087] 일 실시형태에 있어서, Y' 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형을 포함한다.

[0088] 일 실시형태에 있어서, p'는 0 초과이다.

[0089] 일 실시형태에 있어서, p'는 2이다.

[0090] 일 실시형태에 있어서, q'는 0이고, p는 0이며, q는 0이고, p'개 오버행 뉴클레오티드는 표적 mRNA에 상보적이다.

[0091] 일 실시형태에 있어서, q'는 0이고, p는 0이며, q는 0이고, p'개 오버행 뉴클레오티드는 표적 mRNA에 비-상보적이다.

[0092] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 총 21개 뉴클레오티드를 가지며, 안티센스 가닥은 총 23개 뉴클레오티드를 갖는다.

[0093] 일 실시형태에 있어서, 적어도 하나의 n_p'가 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결된다.

[0094] 일 실시형태에 있어서, 모든 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결된다.

[0095] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 표 4, 표 18, 표 19 또는 표 23에 열거된 RNAi 작용제의 그룹으로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 AD-58123, AD-58111, AD-58121, AD-58116, AD-58133, AD-58099, AD-58088, AD-58642, AD-58644, AD-58641, AD-58647, AD-58645, AD-58643, AD-58646, AD-62510, AD-62643, AD-62645, AD-62646, AD-62650 및 AD-62651로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0096] 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 보체 성분 C5의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥은 보체 성분 C5를 인코딩(encoding)하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이고, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0097]
센스: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}\ n_q\ 3'$

안티센스: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}\ n_q'\ 5'$ (III)

[0098] 상기 식에서,

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

[0100] p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0101] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0102] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0103] n_p, n_p', n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0104] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;

[0105] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0106] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0107] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 보체 성분 C5의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥은 보체 성분 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이고, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0108]
센스: $5' n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
안티센스: $3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

[0109] 상기 식에서,

[0110] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0111] n_p, n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0112] p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0113] n_p'는 0 초과이고, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되며;

[0114] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0115] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0116] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;

[0117] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0118] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0119] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 보체 성분 C5의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥은 보체 성분 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이고, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0120]
센스: $5' n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
안티센스: $3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

[0121] 상기 식에서,

[0122] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0123] n_p, n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0124] p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0125] n_p'는 0 초과이고, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되며;

[0126] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0127] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0128] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;

[0129] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0130] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트되고, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0131] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 보체 성분 C5의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥은 보체 성분 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이고, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0132]
$$\begin{array}{ll} \text{센스:} & 5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3' \\ \text{안티센스:} & 3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5' \end{array} \quad \text{(III)}$$

[0133] 상기 식에서,

[0134] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0135] n_p, n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0136] p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0137] n_p'는 0 초과이고, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되며;

[0138] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0139] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0140] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;

[0141] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0142] 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고;

[0143] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트되고, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0144] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 보체 성분 C5의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥은 보체 성분 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이고, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0145] 센스: $5' n_p\text{-}N_a\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
안티센스: $3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (IIIa)

[0146] 상기 식에서,

[0147] n_p, n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0148] p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0149] n_p'는 0 초과이고, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되며;

[0150] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0151] YYY 및 Y'Y'Y'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내고, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이며;

[0152] 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고;

[0153] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트되고, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0154] 일 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하여, 이중 가닥 영역을 형성하고, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 구성된 군으로부터 선택되는 변형을 포함하며, 센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하고, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 구성된 군으로부터 선택되는 변형을 포함하며, 안티센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 3'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하고, 센스 가닥은 3'-말단에서 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0155] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 각각의 가닥은 19 내지 30개 뉴클레오티드를 갖는다.

[0156] 일 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 dsRNA 작용제를 함유하는 세포를 제공한다.

[0157] 일 양태에 있어서, 본 발명은 dsRNA 작용제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공하며, dsRNA 작용제는 보체 성분 C5를 인코딩하는 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 영역을 포함하고, dsRNA는 길이가 30개 이하의 염기쌍이고, dsRNA 작용제는 절단을 위해 mRNA를 표적으로 한다.

[0158] 일 실시형태에 있어서, 상보성 영역은 길이가 적어도 15개 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 상보성 영역은 길이가 19 내지 21개 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 각각의 가닥은 19 내지 30개 뉴클레오티드를 갖는다.

[0159] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 벡터를 포함하는 세포를 제공한다.

[0160] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 dsRNA 작용제를 포함하는, 보체 성분 C5 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0161] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 비완충 용액 중에 투여된다.

[0162] 일 실시형태에 있어서, 비완충 용액은 염수 또는 물이다.

[0163] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 완충 용액과 함께 투여된다.

[0164] 일 실시형태에 있어서, 완충 용액은 아세트산염, 시트르산염, 프롤라민, 탄산염 또는 인산염 또는 그들의 임의

의 조합을 포함한다.

[0165] 다른 실시형태에 있어서, 완충 용액은 인산염 완충 염수(PBS)이다.

[0166] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 작용제 및 지질 제형을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0167] 일 실시형태에 있어서, 지질 제형은 LNP를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 지질 제형은 MC3을 포함한다.

[0168] 일 양태에 있어서, 본 발명은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 19, 표 18, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 안티센스 폴리뉴클레오티드 작용제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0169] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 19, 표 18, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 센스 폴리뉴클레오티드 작용제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0170] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 표 4, 표 6, 표 18, 표 19, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 변형된 안티센스 폴리뉴클레오티드 작용제를 제공한다.

[0171] 추가의 양태에 있어서, 본 발명은 표 4, 표 6, 표 18, 표 19, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 센스 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 센스 폴리뉴클레오티드 작용제를 제공한다.

[0172] 일 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 피검자를 치료하는 단계를 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0173] 다른 양태에서, 본 발명은 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애를 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0174] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 피검자를 치료하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0175] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 예방적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애를 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0176] 일 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 이중 가닥 RNAi 작용제를 피검자에게 투여하는 단계를 포함하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하여, 이중 가닥 영역을 형성하고, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에서 하나 이상의 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0177] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드를 포함한다.

[0178] 일 실시형태에 있어서, 투여는 피하 투여이다.

[0179] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 변형 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드로 된 짧은 서열이다. 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 3'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 3'-말단에서 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0180] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 예방적 유효량의 이중 가닥 RNAi 작용제를 피검자에게 투여하는 단계를 포함하는 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공하고, 이중 가닥 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하여 이중 가닥 영역을 형성하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에서 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0181] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0182] 일 실시형태에 있어서, 투여는 피하 투여이다.

[0183] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 변형 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드로 된 짧은 서열이다. 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 3'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 3'-말단에서 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0184] 일 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자를 치료하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0185] 센스: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

안티센스: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

[0186] 상기 식에서,

[0187] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0188] p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0189] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0190] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0191] n_p, n_p', n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0192] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며;

[0193] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0194] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트됨으로써, 피검자를 치료하고, 이로써 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자를 치료한다.

[0195] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하는, 예방적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0196]
$$\begin{array}{ll} \text{센스:} & 5'\, n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\,3' \\ \text{안티센스:} & 3'\, n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\,5' \end{array} \quad \text{(III)}$$

[0197] 상기 식에서,

[0198] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0199] p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0200] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0201] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0202] n_p, n_p', n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0203] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며;

[0204] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0205] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트됨으로써, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애를 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하고, 이로써 보체 성분 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방한다.

[0206] 일 실시형태에 있어서, 피검자로의 dsRNA의 투여는 혈관내 용혈의 감소, 헤모글로빈 수준의 안정화 및/또는 C5 단백질 축적의 감소를 야기한다.

[0207] 일 실시형태에 있어서, 장애는 보체 성분 C5-관련 질병이다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH), 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS), 천식, 류마티스 관절염(RA); 항인지질 항체 증후군; 루푸스 신장염; 허혈-재관류 손상; 전형적 또는 감염성 용혈성 요독 증후군(tHUS); 고밀도침착병(DDD); 시신경척수염(NMO); 다초점 운동 신경병증(MMN); 다발성 경화증(MS); 황반 변성(예를 들어, 연령-관련 황반 변성(AMD)); 용혈, 상승된 간 효소 및 혈소판 감소(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판 감소 자반증(TTP); 자연 유산(spontaneous fetal loss); 파우시-면역 혈관염(Pauci-immune vasculitis); 수포성 표피박리증(epidermolysis bullosa); 재발성 유산(recurrent fetal loss); 전자간증, 외상성 뇌 손상, 중증근육무력증, 저온응집병, 피부근염 수포성 유천포창, 쉬가 독소 이. 콜라이-관련 용혈성 요독 증후군, C3 신장병증, 항-호중구 세포질 항체-관련 혈관염, 체액 및 혈관 이식 거부, 이식편 기능이상, 심근 경색증, 동종이계 이식, 패혈증, 관상동맥병, 피

부근염, 그레이브스병, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 전신 염증 반응 패혈증, 패혈쇼크, 척수 손상, 사구체신염, 하시모토 갑상선염, I형 당뇨병, 건선, 천포창, 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA), ITP, 굿파스처 증후군, 데고스병(Degos disease), 항인지질 증후군(APS), 파국적 APS(CAPS), 심혈관 장애, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초 혈관 장애, 신장혈관 장애, 장간막/장 혈관 장애, 혈관염, 헤노호-쉔라인 자반병성 신장염, 전신 홍반성 루푸스-관련 혈관염, 류마티스 관절염과 관련된 혈관염, 면역 복합체 혈관염, 다카야스병, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병증, 카와사키 병(동맥염), 정맥 기체 색전(VGE) 및 스텐트 삽입 후의 재협착증, 회전죽상반제술(rotational atherectomy), 막 신장병증, 길랭-바레 증후군 및 경혈관 관상동맥 확장술(PTCA)로 구성된 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH)이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)이다.

[0208] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 인간이다.

[0209] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 피검자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0210] 일 실시형태에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 단편 C5a 및 C5b로의 보체 성분 C5의 절단을 억제한다. 다른 실시형태에 있어서, 항-보체 성분 C5 항체는 에쿨리주맙이다.

[0211] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 수막구균(meningococcal) 백신을 피검자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0212] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0213] 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0214] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0215] 다른 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0216] 다른 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 600 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 600 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0217] 또 다른 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 1주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0218] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 1주 동안 주마다 약 300 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0219] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 피검자에서의 혈장분리교환술 또는 혈장 교환을 추가로 포함한다. 그러한 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 600 mg 미만의 용량으로 또는 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0220] 추가의 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 피검자에서의 혈장 주입을 추가로 포함한다. 그러한 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0221] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 피검자에게 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0222] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 7 mg/kg, 10 mg/kg

및 15 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0223] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 정맥내 주입을 통해 피검자에게 투여된다.

[0224] 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 피검자에게 피하 투여된다.

[0225] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0226] 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0227] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량으로 투여된다.

[0228] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 주 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 주 2회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 월 2회 투여된다.

[0229] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 피하 투여된다.

[0230] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제 및 에쿨리주맙은 피검자에게 피하 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제 및 에쿨리주맙은 피검자에게 동시 투여된다.

[0231] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제가 먼저, 피검자에서 보체 성분 C5의 수준을 감소시키기에 충분한 기간 동안 피검자에게 투여되고, 에쿨리주맙은 이후에 약 600 mg 미만의 용량으로 투여된다.

[0232] 일 실시형태에 있어서, 피검자에서의 보체 성분 C5의 수준은 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 감소된다.

[0233] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 100 내지 500 mg의 용량으로 투여된다.

[0234] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 피검자에서 헤모글로빈 및/또는 LDH 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0235] 일 실시형태에 있어서, dsRNA는 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0236] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 dsRNA의 센스 가닥의 3'-말단에 컨쥬게이트된다.

[0237] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

[0238] 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서의 보체 성분 C5 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 dsRNA 작용제와 세포를 접촉시키는 단계 및 단계 (a)에서 생성된 세포를 C5 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 세포에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0239] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서의 보체 성분 C5 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 dsRNA 작용제와 세포를 접촉시키는 단계 및 단계 (a)에서 생성된 세포를 C5 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 세포에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0240] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서의 보체 성분 C5 발현의 억제 방법을 제공하고, 이는 상보성 영역을 포함하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 dsRNA 작용제와 세포를 접촉시키는 단계; 및 제1 단계에서 생성된 세포를 C5 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 세포에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이고, 센스 가닥은 3'-말단에서 하나 이상의 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0241] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0242] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 변형 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드로 된 짧은 서열이다. 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 3'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 3'-말단에서 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0243] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서의 보체 성분 C5 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하는 dsRNA 작용제와 세포를 접촉시키는 단계; 및 단계 (a)에서 생성된 세포를 C5 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지하여, 세포에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0244]
$$\begin{array}{ll} \text{센스:} & 5'\,n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\,3' \\ \text{안티센스:} & 3'\,n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\,5' \end{array} \quad \text{(III)}$$

[0245] 상기 식에서,

[0246] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0247] p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0248] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0249] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0250] n_p, n_p', n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0251] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며;

[0252] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0253] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0254] 일 실시형태에 있어서, 세포는 피검자 내에 존재한다.

[0255] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 인간이다.

[0256] 일 실시형태에 있어서, 인간 피검자는 보체 성분 C5-관련 질병을 앓고 있다.

[0257] 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH), 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS), 천식, 류마티스 관절염(RA); 항인지질 항체 증후군; 루푸스 신장염; 허혈-재관류 손상; 전형적 또는 감염성 용혈성 요독 증후군(tHUS); 고밀도침착병(DDD); 시신경척수염(NMO); 다초점 운동 신경병증(MMN); 다발성 경화증(MS); 황반 변성(예를 들어, 연령-관련 황반 변성(AMD)); 용혈, 상승된 간 효소 및 혈소판 감소(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판 감소 자반증(TTP); 자연 유산; 파우시-면역 혈관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 전자간증, 외상성 뇌 손상, 중증근육무력증, 저온응집병, 피부근염 수포성 유천포창, 쉬가 독소 이. 콜라이-관련 용혈성 요독 증후군, C3 신장병증, 항-호중구 세포질 항체-관련 혈관염, 체액 및 혈관 이식 거부, 이식편 기능이상, 심근 경색증, 동종이계 이식, 패혈증, 관상동맥병, 피부근염, 그레이브스병, 죽상동맥경화증, 알츠하이

머병, 전신 염증 반응 패혈증, 패혈쇼크, 척수 손상, 사구체신염, 하시모토 갑상선염, I형 당뇨병, 건선, 천포창, 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA), ITP, 굿파스처 증후군, 데고스병, 항인지질 증후군(APS), 파국적 APS(CAPS), 심혈관 장애, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초 혈관 장애, 신장혈관 장애, 장간막/장 혈관 장애, 혈관염, 헤노호-쉔라인 자반병성 신장염, 전신 홍반성 루푸스-관련 혈관염, 류마티스 관절염과 관련된 혈관염, 면역 복합체 혈관염, 다카야스병, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병증, 카와사키 병(동맥염), 정맥 기체 색전(VGE) 및 스텐트 삽입 후의 재협착증, 회전죽상반제술, 막 신장병증, 길랭-바레 증후군 및 경혈관 관상동맥 확장술(PTCA)로 구성된 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH)이다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)이다.

[0258] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 세포를 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0259] 일 실시형태에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 단편 C5a 및 C5b로의 보체 성분 C5의 절단을 억제한다.

[0260] 일 실시형태에 있어서, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 에쿨리주맙이다.

[0261] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 수막구균 백신과 세포를 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0262] 일 실시형태에 있어서, 세포는 4주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0263] 다른 실시형태에 있어서, 세포는 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0264] 다른 실시형태에 있어서, 세포는 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0265] 또 다른 실시형태에 있어서, 세포는 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0266] 일 실시형태에 있어서, 세포는 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 600 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 600 mg 미만의 용량으로 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0267] 다른 실시형태에 있어서, 세포는 1주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0268] 일 실시형태에 있어서, 세포는 1주 동안 주마다 약 300 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0269] 일 실시형태에 있어서, 세포는 피검자 내에 존재한다.

[0270] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 피검자에서의 혈장분리교환술 또는 혈장 교환을 추가로 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 600 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0271] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 피검자에서의 혈장 주입을 추가로 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0272] 일 실시형태에 있어서, 세포는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량의 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0273] 다른 실시형태에 있어서, 세포는 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량의 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0274] 일 실시형태에 있어서, 세포는 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 7 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량의 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0275] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 피검자에게 정맥내 주입을 통해 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 피검자에게 피하 투여된다.

[0276] 일 실시형태에 있어서, 세포는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량의 dsRNA 작용제와 접촉된다.

[0277] 다른 실시형태에 있어서, 세포는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량의 dsRNA 작용제와 접촉된다.

[0278] 일 실시형태에 있어서, 세포는 0.5 mg/kg 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량의 dsRNA 작용제와 접촉된다.

[0279] 일 실시형태에 있어서, 세포는 dsRNA 작용제와 주 1회 접촉된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 주 2회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 세포는 dsRNA 작용제와 월 2회 접촉된다.

[0280] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 피하 투여된다.

[0281] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제 및 에쿨리주맙은 피검자에게 피하 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제 및 에쿨리주맙은 피검자에게 동시 투여된다.

[0282] 일 실시형태에 있어서, 세포는 dsRNA 작용제 및 에쿨리주맙과 동시에 접촉된다.

[0283] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제가 먼저, 피검자에서 보체 성분 C5의 수준을 감소시키기에 충분한 기간 동안 피검자에게 투여되고, 에쿨리주맙은 이후에 약 600 mg 미만의 용량으로 투여된다.

[0284] 일 실시형태에 있어서, 피검자에서의 보체 성분 C5의 수준은 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 감소된다.

[0285] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 100 내지 500 mg의 용량으로 투여된다.

[0286] 일 실시형태에 있어서, 세포는 먼저, 세포에서 보체 성분 C5의 수준을 감소시키기에 충분한 기간 동안 dsRNA 작용제와 접촉되고, 세포는 이후에 약 600 mg 미만의 용량의 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0287] 일 실시형태에 있어서, 세포에서의 보체 성분 C5의 수준은 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 감소된다.

[0288] 일 실시형태에 있어서, 세포는 약 100 내지 500 mg의 용량의 에쿨리주맙과 접촉된다.

[0289] 일 양태에 있어서, 본 발명은 피검자에서의 C5의 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 피검자에서 C5의 발현을 억제하는 단계를 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0290] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피검자에서의 C5의 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 피검자에서 C5의 발현을 억제하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0291] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하여 이중 가닥 영역을 형성하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 피검자에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 피검자에서의 보체 성분 C5 발현의 억제 방법을 제공하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에서 하나 이상의 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0292] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0293] 일 실시형태에 있어서, 투여는 피하 투여이다.

[0294] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 3'-말단 dT 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택되는 변형 뉴클레오티드이다. 다른 실시형태에 있어서, 변형 뉴클레오티드는 데옥시-티

민(dT) 뉴클레오티드로 된 짧은 서열이다. 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 3'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 3'-말단에서 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0295] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피검자에서의 C5의 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하는, 치료적 유효량의 dsRNA 작용제를 피검자에게 투여하여, 피검자에서 C5의 발현을 억제하는 단계를 포함하며, 안티센스 가닥은 C5를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드이며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0296]
$$\begin{array}{ll} \text{센스:} & 5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3' \\ \text{안티센스:} & 3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5' \end{array} \quad \text{(III)}$$

[0297] 상기 식에서,

[0298] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0299] p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0300] N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0301] N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0302] n_p, n_p', n_q 및 n_q'는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0303] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며;

[0304] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0305] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트됨으로써, 피검자에서 C5의 발현을 억제한다.

[0306] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피검자로의 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여를 추가로 포함한다.

[0307] 일 실시형태에 있어서, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 에쿨리주맙이다.

[0308] 일 실시형태에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 단편 C5a 및 C5b로의 보체 성분 C5의 절단을 억제한다.

[0309] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 수막구균 백신을 피검자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0310] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0311] 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0312] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0313] 다른 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 피검자

에게 투여된다.

[0314] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 600 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 600 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0315] 다른 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 1주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0316] 또 다른 실시형태에 있어서, 피검자는 18세 미만이며, 에쿨리주맙은 1주 동안 주마다 약 300 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0317] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피검자에서의 혈장분리교환술 또는 혈장 교환을 추가로 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 600 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0318] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피검자에서의 혈장 주입을 추가로 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0319] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 피검자에게 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0320] 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 7 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량으로 피검자에게 투여된다.

[0321] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 정맥내 주입을 통해 피검자에게 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 피검자에게 피하 투여된다.

[0322] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0323] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량으로 투여된다.

[0324] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 주 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 주 2회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 월 2회 투여된다.

[0325] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 피검자에게 피하 투여된다.

[0326] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제 및 에쿨리주맙은 피검자에게 피하 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제 및 에쿨리주맙은 피검자에게 동시 투여된다.

[0327] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제가 먼저, 피검자에서 보체 성분 C5의 수준을 감소시키기에 충분한 기간 동안 피검자에게 투여되고, 에쿨리주맙은 이후에 약 600 mg 미만의 용량으로 투여된다.

[0328] 일 실시형태에 있어서, 피검자에서의 보체 성분 C5의 수준은 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 감소된다.

[0329] 일 실시형태에 있어서, 에쿨리주맙은 약 100 내지 500 mg의 용량으로 투여된다.

[0330] 일 실시형태에 있어서, dsRNA 작용제는 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0331] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 dsRNA 작용제의 센스 가닥의 3'-말단에 컨쥬게이트된다.

[0332] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

도면의 간단한 설명

[0333] 도 1은 3가지 보체 경로: 대체 경로, 고전 경로 및 렉틴 경로의 개략도이다.

표 2는 표기된 iRNA의 단일의 10 mg/kg 투여 후에 C57BL/6 마우스에 잔류하는 보체 성분 C5의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 3은 표기된 iRNA의 단일의 10 mg/kg 투여 후에 C57BL/6 마우스에 잔류하는 보체 성분 C5의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 4는 표기된 iRNA의 단일의 10 mg/kg 투여 후 48시간에 C57BL/6 마우스에 잔류하는 보체 성분 C5의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 5a는 AD-58642의 단일의 2.5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 25 mg/kg의 피하 투여 후에 생쥐에서, 제4일 및 제7일에 잔류하는 용혈의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 5b는 AD-58642의 단일의 2.5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 25 mg/kg의 피하 투여 후에 생쥐에서, 제7일에 잔류하는 보체 성분 C5의 양을 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 6a 및 도 6b는 AD-58642의 단일의 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 25 mg/kg 투여 후 제5일에, C57BL/6 마우스에 잔류하는 보체 성분 C5의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 7a 및 도 7b는 AD-58642의 단일의 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 25 mg/kg 투여 후 제5일에, C57BL/6 마우스에 잔류하는 용혈의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 8은 AD-58642의 단일의 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 25 mg/kg 투여 후 제5일에, C57BL/6 마우스에 잔류하는 보체 성분 C5의 양을 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 9는 AD-58641의 단일의 0.625 mg/kg, 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg 또는 10 mg/kg 투여 후 제5일 및 제9일에, 마우스 혈청에 잔류하는 보체 성분 C5 단백질의 양을 보여주는 그래프이다. 분석법의 정량 하한(LLOQ)은 파선으로 나타나 있다.

도 10은 제0일, 제1일, 제2일 및 제3일의 AD-58641의 0.625 mg/kg, 1.25 mg/kg 또는 2.5 mg/kg 투여 후 8일에, 마우스 혈청에 잔류하는 보체 성분 C5 단백질의 양을 보여주는 그래프이다. 분석법의 정량 하한(LLOQ)은 파선으로 나타나 있다.

도 11a 및 도 11b는 생쥐에서의 화합물 AD-58641의 반복 투여의 효능 및 누적 효과를 도시한 것이다. 도 11a는 2.5 mg/kg/용량 또는 5.0 mg/kg/용량, q2w x3(3주 동안 주 2회)로의 반복 투여 후, 제0일, 제4일, 제7일, 제11일, 제14일, 제18일, 제25일 및 제32일에 생쥐의 혈청에 잔류하는 용혈 활성을 도시한 그래프이다. 도 11b는 동물의 혈청에 잔류하는 보체 성분 C5 단백질의 양을 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 12는 8회의 투여 동안 3일마다 2.5 mg/kg 또는 5 mg/kg의 AD-58641의 2회차의 피하 투여 이전, 그 동안 및 그 이후의 다양한 시점에서 시노몰구스 마카크(cynomolgus macaque) 혈청에서의 보체 성분 C5 단백질의 양을 보여주는 그래프이다. C5 단백질 수준을 3개의 투여전 시료의 평균으로 정규화시켰다.

도 13은 8회의 투여 동안 3일마다 2.5 mg/kg 또는 5 mg/kg의 AD-58641의 2회차의 피하 투여 이전, 그 동안 및 그 이후의 다양한 시점에 시노몰구스 마카크 혈청에 잔류하는 용혈의 백분율을 보여주는 그래프이다. 용혈 백분율을 대조군 시료에서의 최대 용혈 및 백그라운드 용혈과 비교하여 계산하였다.

도 14는 표기된 iRNA의 단일의 1 mg/kg 투여 후 제5일에 C57BL/6 마우스의 혈청에 잔류하는 보체 성분 C5 단백질의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 15는 표기된 iRNA의 단일의 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg 또는 2.0 mg/kg 투여 후 제5일에 C57BL/6 마우스의 혈청에 잔류하는 보체 성분 C5 단백질의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 16은 표기된 iRNA의 단일의 1.0 mg/kg 투여 후 제6일, 제13일, 제20일, 제27일 및 제34일에 C57BL/6 마우스의 혈청에 잔류하는 보체 성분 C5 단백질의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 17은 제0일, 제4일 및 제7일에, 표기된 화합물의 5 mg/kg의 투여 후 다양한 시점에 생쥐 혈청에 잔류하는 용혈의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 18a는 호모 사피엔스(*Homo sapiens*) 보체 성분 5(C5)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 1)을 보여주고; 도 18b는 마카카 물라타(*Macaca mulatta*) 보체 성분 5(C5)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 2)을 보여주며; 도

18c는 무스 무스쿨루스(*Mus musculus*) 보체 성분 5(C5)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 3)을 보여주고; 도 18d는 라투스 노르베지쿠스(*Rattus norvegicus*) 보체 성분 5(C5)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 4)을 보여주며; 도 18e는 SEQ ID NO: 1의 역 상보물(SEQ ID NO: 5)을 보여주고; 도 18f는 SEQ ID NO: 2의 역 상보물(SEQ ID NO: 6)을 보여주며; 도 18g는 SEQ ID NO: 3의 역 상보물(SEQ ID NO: 7)을 보여주고; 도 18h는 SEQ ID NO: 4의 역 상보물(SEQ ID NO: 8)을 보여준다.

상세한 설명

본 발명은 보체 성분 C5 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 초래하는 iRNA 작용제를 제공한다.

본 발명의 iRNA는 길이가 약 30개 이하의 뉴클레오티드, 예를 들어, 길이가 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 9개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개, 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함하며, 이 영역은 C5 유전자의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다. 이들 iRNA의 이용은 포유류에서 C5 유전자의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하게 한다. 특히, 매우 적은 용량의 C5 iRNA는 RNA 간섭(RNAi)을 특이적으로 그리고 효율적으로 매개하여, C5 유전자의 발현의 상당한 억제를 초래할 수 있다. 본 발명자들은 C5를 표적으로 하는 iRNA가 시험관내 및 생체내에서 RNAi를 매개하여, C5 유전자의 발현의 상당한 억제를 초래할 수 있음을 입증하였다. 따라서, 이들 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 C5 단백질의 수준 및/또는 활성의 감소로 이득을 보게 되는 피검자, 예컨대, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, 발작성 야간혈색소뇨증(PNH)을 갖는 피검자를 치료하는데 유용하다.

또한, 본 발명은 보체 성분 C5 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 초래하는 iRNA 조성물을 사용하여, C5 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이득을 보게 되는 장애, 예컨대, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, 발작성 야간혈색소뇨증(PNH) 및 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)을 갖는 피검자를 치료하기 위한 방법 및 병용 요법을 제공한다.

또한, 본 발명은 C5 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이득을 보게 되는 장애, 예컨대, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, 발작성 야간혈색소뇨증(PNH) 및 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)을 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상, 예를 들어, 용혈을 예방하기 위한 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 보체 성분 C5 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 초래하는 iRNA 조성물을 제공한다. C5 유전자는 세포, 예를 들어, 피검자, 예를 들어, 인간 내의 세포에 존재할 수 있다.

본 발명의 병용 요법은 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자에게 본 발명의 RNAi 작용제 및 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어, 에쿨리주맙을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 병용 요법은 본 발명의 iRNA 작용제를 사용하여 C5 mRNA를 표적으로 함으로써 피검자에서 C5 수준을 감소시키고(예를 들어, 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 약 99%), 이에 따라, 피검자를 치료하는데 필요한 에쿨리주맙의 치료적(또는 예방적) 유효량이 감소되게 하여, 치료 비용을 절감하고, 보다 용이하고, 보다 편리한 에쿨리주맙의 투여 방식, 예를 들어, 피하 투여를 가능하게 한다.

하기의 상세한 설명은 C5 유전자의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물의 제조 및 이용 방법, 및 이러한 유전자의 발현의 억제 및/또는 감소로 이득을 보게 되는 질병 또는 장애를 갖는 피검자를 치료하기 위한 조성물, 용도 및 방법을 개시한다.

I. 정의

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

관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나를 초과하는(예컨대, 적어도 하나)을 지칭하는 것으로

본원에서 사용된다. 예를 들자면, "하나의 구성요소"는 하나의 구성요소 또는 하나를 초과하는 구성요소, 예컨대, 복수개의 구성요소들을 의미한다.

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

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

"C5"라는 용어와 상호교환가능하게 사용되는 본원에 사용된 "보체 성분 C5"는 CPAMD4, C3 및 PZP-유사 알파-2-마크로글로불린 도메인-함유 단백질, 아나필라톡신 C5a 유사체, 용혈성 보체(Hc) 및 보체 C5로 당업계에 알려져 있는, 널리 알려져 있는 유전자 및 폴리펩티드를 말한다. 인간 C5 mRNA 전사물의 서열은 예를 들어, 유전자 은행(GenBank) 승인 번호 GI:38016946(NM_001735.2; SEQ ID NO: 1)에서 찾을 수 있다. 레서스(rhesus) C5 mRNA의 서열은 예를 들어, 유전자 은행 승인 번호 GI:297270262(XM_001095750.2; SEQ ID NO: 2)에서 찾을 수 있다. 마우스 C5 mRNA의 서열은 예를 들어, 유전자 은행 승인 번호 GI:291575171(NM_010406.2; SEQ ID NO: 3)에서 찾을 수 있다. 생쥐 C5 mRNA의 서열은 예를 들어, 유전자 은행 승인 번호 GI:392346248(XM_345342.4; SEQ ID NO: 4)에서 찾을 수 있다. C5 mRNA 서열의 추가의 예는 공개 이용가능한 데이터베이스, 예를 들어, 유전자 은행를 사용하여 용이하게 이용가능하다.

또한, 본원에 사용된 "C5"라는 용어는 C5 유전자의 천연 발생 DNA 서열 변이, 예를 들어, C5 유전자 내의 단일 뉴클레오티드 다형성을 말한다. C5 유전자 내의 수많은 SNP가 확인되었으며, 예를 들어, NCBI dbSNP에서 찾을 수 있다(예를 들어, ncbi.nlm.nih.gov/snp 참조). C5 유전자 내의 SNP의 비제한적인 예는 NCBI dbSNP 승인 번호 rs121909588 및 rs121909587에서 찾을 수 있다.

본원에 사용된 "표적 서열"은 일차 전사 산물의 RNA 가공의 산물인 mRNA를 포함하여, C5 유전자의 전사 동안에 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 연속 부분을 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 서열의 표적 부분은 적어도 C5 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 부분에서의 또는 그 근처에서의 iRNA-유발성 절단을 위한 기질로서 작용하기에 충분히 길 것이다.

표적 서열은 길이가 약 9 내지 36개 뉴클레오티드, 예를 들어, 길이가 약 15 내지 30개 뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 길이가 약 15 내지 30개 뉴클레오티드, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드일 수 있다. 상기 인용 범위 및 길이의 중간인 범위 및 길이도 또한 본 발명의 부분으로 의도된다.

본원에 사용된 "서열을 포함하는 가닥"이라는 용어는 표준 뉴클레오티드 명명법을 사용하여 지칭되는 서열에 의해 기술되는 뉴클레오티드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

"G", "C", "A", "T" 및 "U" 각각은 염기로서 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실 각각을 포함하는 뉴클레오티드를 일반적으로 나타낸다. 그러나, "리보뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드"라는 용어는 하기에 더욱 상술된 바와 같이 변형 뉴클레오티드, 또는 대리 대체 모이어티(surrogate replacement moiety)를 지칭할 수도 있다는 것을 알 것이다(예를 들어, 표 2 참조). 당업자는 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 그러한 대체 모이어티를 보유하는 뉴클레오티드를 포함하여, 올리고뉴클레오티드의 염기 짝지음 성질을 실질적으로 변경시키지 않으면서 기타 모이어티에 의해 대체될 수 있다는 것을 충분히 인지한다. 예를 들면, 제한 없이, 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오티드는 아데닌, 시토신 또는 우라실을 포함하는 뉴클레오티드와 염기쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 포함하는 뉴클레오티드는 본 발명에서 특성화된 dsRNA의 뉴클레오티드 서열 내에서, 예를 들면, 이노신을 포함하는 뉴클레오티드에 의해 대체될 수 있다. 다른 예에서, 올리고뉴클레오티드의 어디든 아데닌 및 시토신이 각각 구아닌 및 우라실로 대체되어, 표적 mRNA와 G-U 워블(Wobble) 염기 짝지음을 형성할 수 있다. 그러한 대체 모이어티를 포함하는 서열은 본 발명에서 특성화된 조성물 및 방법에 적

당하다.

본원에 교환가능하게 사용된 "iRNA", "RNAi 작용제", "iRNA 작용제", "RNA 간섭제"라는 용어는 상기 용어가 본원에 정의된 바와 같은 RNA를 포함하고, RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통하여 RNA 전사물의 표적화된 절단을 매개하는 작용제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 알려진 공정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 지시한다. iRNA는 세포, 예컨대, 포유류 피검자와 같은 피검자 내의 세포 내에서 C5의 발현을 조절, 예컨대, 억제한다.

일 실시형태에 있어서, 본 발명의 RNAi 작용제는 표적 RNA 서열, 예컨대, C5 표적 mRNA 서열과 상호작용하여, 표적 RNA의 절단을 지시하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이서(Dicer)(Sharp 등, (2001) Genes Dev. 15:485)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의하여 siRNA로 분해되는 것으로 여겨진다. 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 두 개 염기 3' 오버행들을 갖는 19 내지 23 염기쌍 단 간섭 RNA로 처리한다(Bernstein 등, (2001) Nature 409:363). 이후, siRNA는 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)로 포함되어, 여기서 하나 이상의 헬리카제는 siRNA 듀플렉스를 풀어내어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있도록 한다(Nykanen 등, (2001) Cell 107:309). 적절한 표적 mRNA에 결합시에, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단시켜 침묵화를 유도한다(Elbashir 등, (2001) Genes Dev.15:188). 따라서, 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포 내에 발생되고, 표적 유전자, 즉, C5 유전자의 침묵화를 일으키는 RISC 복합체의 형성을 촉진하는 단일 가닥 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, "siRNA"라는 용어는 상술한 RNAi를 지칭하는 것으로 본원에서 사용되기도 한다.

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

다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물, 용도 및 방법에 이용되는 "iRNA"는 이중-가닥 RNA이며, 본원에서 "이중 가닥 RNAi 작용제", "이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자", "dsRNA 작용제", 또는 "dsRNA"로 지칭된다. "dsRNA"라는 용어는 표적 RNA, 즉, C5 유전자에 대하여 "센스" 및 "안티센스" 배향성을 갖는 것으로 지칭된, 2 개의 반평행(anti-parallel) 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥들을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는, 리보핵산 분자들의 복합체를 지칭한다. 본 발명의 일부 실시형태들에 있어서, 이중-가닥 RNA(dsRNA)는 본원에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 전사 후 유전자-침묵화 메커니즘을 통해 표적 RNA, 예컨대, mRNA의 분해를 촉발한다.

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

듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통한 요망되는 표적 RNA의 특이적인 분해를 가능하게 하는 임의의 길이의 것일 수 있으며, 길이가 약 9 내지 36개 염기쌍, 예를 들어, 길이가 약 15 내지 30개 염기쌍, 예를 들어, 길이가 약 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36개 염기쌍, 예를 들어, 길이가 약 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개 염기쌍의 범

위일 수 있다. 상기 인용된 범위 및 길이의 중간인 범위 및 길이도 본 발명의 부분으로 의도된다.

듀플렉스 구조를 형성하는 두 개의 가닥들은 하나의 더 큰 RNA 분자의 상이한 부분들일 수 있거나, 개별 RNA 분자들일 수 있다. 두 개 가닥들이 하나의 더 큰 분자의 부분이며, 따라서 듀플렉스 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단 및 각각의 나머지 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 비-단속(non-interrupted) 사슬에 의하여 연결되는 경우에, 연결 RNA 사슬은 "헤어핀 루프"로 지칭된다. 헤어핀 루프는 적어도 하나의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 헤어핀 루프는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 20개, 적어도 23개 또는 그 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 개별 RNA 분자에 의해 포함되는 경우, 그들 분자는 공유적으로 연결될 필요는 없지만, 공유적으로 연결될 수 있다. 두 개 가닥들이 듀플렉스 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단 및 각각의 나머지 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 비-단속 사슬이 아닌 수단에 의하여 공유적으로 연결되는 경우에, 연결 구조는 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥들은 동일하거나 상이한 수의 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 염기 쌍의 최대수는 dsRNA의 최단 가닥에 존재하는 뉴클레오티드의 수에서 듀플렉스에 존재하는 임의의 오버행들을 차감한 숫자이다. 듀플렉스 구조에 더하여, RNAi는 하나 이상의 뉴클레오티드 오버행들을 포함할 수 있다.

일 실시형태에 있어서, 본 발명의 RNAi 작용제는 표적 RNA 서열, 예를 들어, C5 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 24 내지 30개 뉴클레오티드의 dsRNA이다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이서로 공지된 유형 III 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다(Sharp 등 (2001) Genes Dev. 15:485). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 갖는 19 내지 23개 염기 쌍의 단 간섭 RNA로 처리한다(Bernstein, 등, (2001) Nature 409:363). 이어서, siRNA는 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC) 내로 혼입되고, 여기서 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 풀어내어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(Nykanen, 등, (2001) Cell 107:309). 적절한 표적 mRNA에 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵화를 유도한다(Elbashir, 등, (2001) Genes Dev. 15:188).

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

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

"평활성" 또는 "평활성 말단인"은 이중 가닥 RNAi 작용제의 말단에서 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드가 없다, 즉, 뉴클레오티드 오버행이 없다는 것을 의미한다. "평활성 말단인" RNAi 작용제는 그의 전체 길이에 걸쳐 이중 가닥인, 즉, 분자의 어느 하나의 말단에 뉴클레오티드 오버행이 없는 dsRNA이다. 본 발명의 RNAi 작용제는 하나의 말단에 뉴클레오티드 오버행이 있거나(즉, 하나의 오버행 및 하나의 평활성 말단이 있는 작용제) 둘 모두의 말단에 뉴클레오티드 오버행이 있는 RNAi 작용제를 포함한다.

"안티센스 가닥" 또는 "안내(guide) 가닥"이라는 용어는 표적 서열, 예를 들어, C5 mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥, 예를 들어, dsRNA를 지칭한다. 본원에 사용된 "상보성 영역"이라는 용어는 서열, 예를 들어, 표적 서열, 예를 들어, 본원에 정의된 C5 뉴클레오티드 서열에 대하여 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성 영역이 표적 서열에 대하여 완전히 상보적이지 않은 경우에, 미스매치들은 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일반적으로, 미스매치들은 말단 영역, 예를 들어, iRNA의

5'- 및/또는 3'-말단의 5, 4, 3 또는 2개 뉴클레오티드에서 대개 허용된다.

본원에 사용된 "센스 가닥" 또는 "승객(passenger) 가닥"이라는 용어는 용어가 본원에 정의된 바와 같은 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 지칭한다.

본원에 사용된 "절단 영역"이라는 용어는 절단 부위에 바로 인접하여 위치한 영역을 지칭한다. 절단 부위는 절단이 발생하는 표적상의 부위이다. 일부 실시형태들에 있어서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 3개의 염기를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 2개의 염기를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 절단 부위는 구체적으로 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 10 및 11에 의해 결합된 부위에 존재하며, 절단 영역은 뉴클레오티드 11, 12 및 13을 포함한다.

본원에 사용되고 달리 지시되지 않으면, 제2 뉴클레오티드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오티드 서열을 기술하는 데 이용될 때 "상보적"이라는 용어는 당업자가 이해하는 바와 같이, 특정 조건 하에서 혼성화하여 상기 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 듀플렉스 구조를 형성하는 상기 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 능력을 지칭한다. 그러한 조건은 예를 들면, 가혹한 조건일 수 있는데, 가혹한 조건은 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50℃ 또는 70℃에서 12 내지 16시간 이후에 세척을 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌["Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press] 참조). 유기체 내에서 직면할 수 있는 생리학적으로 적절한 조건과 같은 기타 조건이 적용될 수 있다. 당업자는 혼성화된 뉴클레오티드의 최종적인 적용에 따른 2개 서열들의 상보성의 시험에 대해 가장 적절한 조건들의 세트를 결정할 수 있을 것이다.

iRNA, 예컨대, 본원에 기술된 바와 같이 dsRNA 내의 상보적 서열은 하나 또는 양쪽의 뉴클레오티드 서열들의 전체 길이에 걸쳐서 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드에 대한, 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 염기-짝지음을 포함한다. 그러한 서열은 본원에서 서로에 대하여 "완전 상보적(fully complementary)"이라고 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본원에서 제2 서열에 대하여 "실질적으로 상보적"으로 지칭되는 경우, 상기 두 서열들은 완전 상보적일 수 있거나, 이들의 최종적인 적용, 예컨대, RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제에 대하여 가장 적절한 조건하에서 혼성화할 수 있는 능력을 유지하면서, 혼성화 시 최대 30개 염기쌍의 듀플렉스에 대하여 그들은 하나 이상이나, 일반적으로 5, 4, 3 또는 2개 이하의 미스매치된 염기쌍을 형성할 수 있다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오티드가 혼성화 시에 하나 이상의 단일 가닥 오버행들을 형성하도록 설계되는 경우, 그러한 오버행들은 상보성의 결정에 대하여 미스매치로 간주되지 않는다. 예를 들면, 길이가 21개 뉴클레오티드인 하나의 올리고뉴클레오티드 및 길이가 23개 뉴클레오티드인 다른 올리고뉴클레오티드를 포함하는 dsRNA는 길이가 더 긴 올리고뉴클레오티드가 길이가 더 짧은 올리고뉴클레오티드에 대하여 완전 상보적인 21개 뉴클레오티드로 된 서열을 포함하는 경우, 본원에 기술된 목적을 위해 "완전 상보적"으로도 지칭될 수 있다.

또한, 본원에 사용된 "상보적" 서열은 혼성화할 수 있는 능력에 대하여 상기 요구사항이 충족되는 한, 비-왓슨-크릭 염기쌍 및/또는 비-천연 및 변형 뉴클레오티드로부터 형성된 염기쌍을 포함하거나 전적으로 이들로부터 형성될 수도 있다. 그러한 비-왓슨-크릭 염기쌍은 G:U 워블 또는 후그스타인 염기 짝지음을 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다.

본원에서 "상보적", "완전 상보적" 및 "실질적으로 상보적"이라는 용어들은 이들의 이용의 맥락에서 이해될 수 있는 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 사이, 또는 iRNA 작용제의 안티센스 가닥 및 표적 서열 사이의 염기 매칭에 대하여 이용될 수 있다.

본원에 사용된, 전령 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적"인 폴리뉴클레오티드는 관심 대상의 mRNA(예컨대, C5를 인코딩하는 mRNA)의 연속 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들면, 서열이 C5를 인코딩하는 mRNA의 비-단속 부분에 실질적으로 상보적이라면 폴리뉴클레오티드는 C5 mRNA의 적어도 일부분에 상보적이다.

일반적으로, 각각의 가닥의 뉴클레오티드의 대부분은 리보뉴클레오티드이지만, 본원에서 상세히 기술된 바와 같이, 각각의 가닥 또는 양 가닥들은 하나 이상의 비-리보뉴클레오티드, 예컨대, 데옥시리보뉴클레오티드 및/또는 변형 뉴클레오티드를 포함할 수도 있다. 또한, "iRNA"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 그러한 변형은 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 변형을 포함할 수 있다. iRNA 분자에서 이용되는 바와 같이, 그러한 임의의 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위한 "iRNA"에 포함된다.

본 발명의 일 양태에 있어서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용하기 위한 작용제는 안티센스 억제 메커니즘을 통해 표적 mRNA를 억제하는 단일-가닥 안티센스 RNA 분자이다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 상보적이다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드는 mRNA로의 염기 짝지음 및 번역 기구의 물리적인 폐쇄에 의해, 화학양론 방식으로 번역을 억제할 수 있다, Dias, N. 등, (2002) Mol. Cancer Ther. 1:347-355 참조. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 길이가 약 15 내지 약 30개 뉴클레오티드일 수 있으며, 표적 서열에 상보적인 서열을 가질 수 있다. 예를 들면, 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 본원에 기술된 안티센스 서열들 중 어느 하나로부터의 적어도 약 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속 뉴클레오티드인 서열을 포함할 수 있다.

용어 "지질 나노입자" 또는 "LNP"는 약학적 활성 분자, 예를 들어, 핵산 분자, 예를 들어, iRNA 또는 iRNA가 전사되는 플라스미드를 캡슐화하는 지질층을 포함하는 소낭이다. LNP는 예를 들어, 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 6,858,225호, 6,815,432호, 8,158,601호 및 8,058,069호에 기술되어 있다.

본원에 사용된 "피검자"는 영장류(예컨대, 인간 및 원숭이 및 침팬지와 같은 비-인간 영장류), 비-영장류(예컨대, 소, 돼지, 낙타, 라마, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니 피그, 고양이, 개, 생쥐, 마우스, 말 및 고래)를 포함하는 포유류 또는 조류(예컨대, 오리 또는 거위)와 같은 동물이다. 일 실시형태에 있어서, 피검자는 인간, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 장애 또는 질환(condition)에 대해 치료되거나 평가되는 인간; C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 장애 또는 질환에 대한 위험이 있는 인간; C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 장애 또는 질환을 갖는 인간; 및/또는 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 장애 또는 질환에 대해 치료 중인 인간이다.

본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 검출되든지, 검출되지 않든지, 원치 않는 보체 경로 활성화와 관련된 하나 이상의 증상(예를 들어, 용혈 및/또는 만성 염증)의 완화 또는 개선; 원치 않는 보체 경로 활성화의 정도 약화; 만성 염증 및/또는 용혈의 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 원치 않는 보체 경로 활성화(예를 들어, 만성 염증 및/또는 용혈)의 개선 또는 완화를 포함하나 이들에 한정되지 않는 유익하거나 요망되는 결과를 지칭한다. 또한, "치료"는 치료의 부재 하에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수도 있다.

피검자에서의 보체 성분 C5의 수준 또는 질병 마커 또는 증상의 맥락에서 "보다 낮은"이라는 용어는 그러한 수준에서 통계적으로 상당한 감소를 지칭한다. 감소는 예를 들면, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상일 수 있으며, 바람직하게는, 그러한 장애가 없는 개인의 정상 범위 내인 것으로 허용되는 수준으로 내려가는 것이다.

본원에 사용된 "예방" 또는 "예방하는"은 C5 유전자의 발현의 감소로 이득을 보게 되는 질병, 장애 또는 질환을 참조하여 사용되는 경우, 피검자가 그러한 질병, 장애 또는 질환, 예컨대, 원치 않는 보체 활성화의 증상, 예를 들어, 만성 염증, 용혈 및/또는 혈전증의 증상이 발생할 가능성의 감소를 지칭한다. 혈전증이 발생할 가능성은 예를 들면, 혈전증에 대한 하나 이상의 위험 인자들을 갖는 개인에 혈전증이 생기지 않거나 동일한 위험 인자들을 가지며 본원에 기술된 바와 같이 치료를 받지 않은 개체군에 비하여 낮은 중증도로 혈전증이 생기는 경우 감소된다. 질병, 장애 또는 질환이 생기지 못하거나, 그러한 질병, 장애 또는 질환과 관련된 증상의 발생의 감소(예컨대, 그 질병 또는 장애에 대하여 임상적으로 허용되는 스케일에서 적어도 약 10%), 또는 지연된 증상의 표현(예컨대, 수일, 수주, 수개월 또는 수년)은 효과적인 예방으로 간주된다.

본원에 사용된 "보체 성분 C5-관련 질병"이라는 용어는 보체 활성화에 의해 야기되거나, 이와 관련된 질병 또는 장애이다. 그러한 질병, 예를 들어, 막 공격 복합체-매개의 용해, 아나필락시스 및/또는 용혈은 전형적으로 염증 및/또는 면역계 활성화와 관련된다. 보체 성분 C5-관련 질병의 비제한적인 예에는 발작성 야간혈색소뇨증(PNH), 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS), 천식, 류마티스 관절염(RA); 항인지질 항체 증후군; 루푸스 신장염; 허혈-재관류 손상; 전형적 또는 감염성 용혈성 요독 증후군(tHUS); 고밀도침착병(DDD); 시신경척수염(NMO); 다초점 운동 신경병증(MMN); 다발성 경화증(MS); 황반 변성(예를 들어, 연령-관련 황반 변성(AMD)); 용혈, 상승된 간 효소 및 혈소판 감소(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판 감소 자반증(TTP); 자연 유산; 파우시-면역 혈관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 전자간증, 외상성 뇌 손상, 중증근육무력증, 저온응집병, 피부근염 수포성 유천포창, 쉬가 독소 이. 콜라이-관련 용혈성 요독 증후군, C3 신장병증, 항-호중구 세포질 항체-관련 혈관염(예를 들어, 다발혈관염을 동반한 육아종증(이전에 베게너육아종증으로 알려져 있음), 처르그 스트라우스 증후군 및 현미경적 다발성혈관염), 체액 및 혈관 이식 거부, 이식편 기능이상, 심근 경색증(예를 들어, 심근 경색증에서의 조직 손상 및 허혈), 동종이계 이식, 패혈증(예를 들어, 패혈증의 불량한 결과), 관상동맥병, 피부근염, 그

레이브스병, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 전신 염증 반응 패혈증, 패혈쇼크, 척수 손상, 사구체신염, 하시모토 갑상선염, I형 당뇨병, 건선, 천포창, 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA), ITP, 굿파스처 증후군, 데고스병, 항인지질 증후군(APS), 파국적 APS(CAPS), 심혈관 장애, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초(예를 들어, 근골격) 혈관 장애, 신장혈관 장애, 장간막/장 혈관 장애, 혈관염, 헤노호-쉔라인 자반병성 신장염, 전신 홍반성 루푸스-관련 혈관염, 류마티스 관절염과 관련된 혈관염, 면역 복합체 혈관염, 다카야스병, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병증, 카와사키 병(동맥염), 정맥 기체 색전(VGE) 및 스텐트 삽입 후의 재협착증, 회전죽상반제술, 막 신장병증, 길랭-바레 증후군 및 경혈관 관상동맥 확장술(PTCA)이 포함된다(예를 들어, Holers (2008) Immunological Reviews 223:300-316; Holers and Thurman (2004) Molecular Immunology 41:147-152; 미국 특허 공개 번호 20070172483호 참조).

일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 발작성 야간혈색소뇨증(PNH)이다. PNH는 통상의 PNH 또는 다른 골수 부전 증후군 및/또는 골수형성이상 증후군(MDS), 예를 들어, 혈구감소증의 환경에서의 PNH일 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병은 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)이다.

II. 본 발명의 iRNA

본 발명은 보체 성분 C5 유전자의 발현을 억제하는 iRNA를 제공한다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 세포, 예를 들어, 피검자, 예컨대, 포유류, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH를 갖는 인간 내의 세포에서의 C5 유전자의 발현 억제용 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 분자를 포함한다. dsRNA는 C5 유전자의 발현에서 형성되는 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 상보성 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 상보성 영역은 길이가 약 30개 이하의 뉴클레오티드(예컨대, 길이가 약 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 또는 18개 이하의 뉴클레오티드)이다. C5 유전자를 발현하는 세포와 접촉시에, iRNA는 예를 들면, PCR 또는 분지쇄 DNA(bDNA) 기반의 방법 또는 단백질 기반의 방법, 예를 들면, 웨스턴 블롯팅 또는 유세포측정 기법을 이용한 면역형광 분석에 의한 것과 같이 분석시, C5 유전자(예컨대, 인간, 영장류, 비-영장류 또는 조류 C5 유전자)의 발현을 적어도 약 10% 억제한다.

dsRNA는 상보적이며 dsRNA가 이용될 조건하에서 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 RNA 가닥들을 포함한다. dsRNA의 한 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열에 대하여 실질적으로 상보적이고, 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 표적 서열은 C5 유전자가 발현하는 동안에 형성된 mRNA의 서열로부터 유래될 수 있다. 다른 가닥(센스 가닥)은 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함하여, 두 가닥들이 적절한 조건하에서 결합되는 경우 혼성화하고 듀플렉스 구조를 형성하도록 한다. 본원 어딘가에서 기술되고 당업계에 알려진 바와 같이, dsRNA의 상보성 서열은 개별 올리고뉴클레오티드 상에 있는 것과 대조적으로, 단일 핵산 분자의 자가-상보적 영역으로 포함될 수도 있다.

일반적으로, 듀플렉스 구조는 길이가 15 내지 30개 염기쌍, 예컨대, 길이가 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개, 또는 21 내지 22개 염기쌍이다. 또한, 상기 인용된 범위 및 길이의 중간인 범위 및 길이도 본 발명의 부분으로 의도된다.

유사하게, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 길이가 15 내지 30개 뉴클레오티드, 예를 들어, 길이가 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드이다. 또한, 상기 인용된 범위 및 길이의 중간인 범위 및 길이도 본 발명의 부분으로 의도된다.

일부 실시형태들에 있어서, dsRNA는 길이가 약 15 내지 약 20개 뉴클레오티드 또는 길이가 약 25 내지 약 30개 뉴클레오티드이다. 일반적으로, dsRNA는 다이서(Dicer) 효소에 대한 기질로서 작용하기에 충분히 길다. 예를 들어, 길이가 약 21 내지 23개 초과의 뉴클레오티드인 dsRNA가 다이서에 대한 기질로서 작용할 수 있다는 것은 당업계에 널리 알려져 있다. 당업자도 인식하는 바와 같이, 절단을 위해 표적화된 RNA의 영역은 가장 흔하게는 더 큰 RNA 분자, 흔하게는 mRNA 분자의 일부일 것이다. 적절한 경우에 있어서, mRNA 표적의 "일부"는 RNAi-유발성 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)에 대한 기질이 되도록 하는 충분한 길이의 mRNA 표적의 연속 서열이다.

또한, 당업자는 듀플렉스 영역, 예를 들어, 약 9 내지 36개 염기쌍, 예를 들어, 약 10 내지 36개, 11 내지 36개, 12 내지 36개, 13 내지 36개, 14 내지 36개, 15 내지 36개, 9 내지 35개, 10 내지 35개, 11 내지 35개, 12 내지 35개, 13 내지 35개, 14 내지 35개, 15 내지 35개, 9 내지 34개, 10 내지 34개, 11 내지 34개, 12 내지 34개, 13 내지 34개, 14 내지 34개, 15 내지 34개, 9 내지 33개, 10 내지 33개, 11 내지 33개, 12 내지 33개, 13 내지 33개, 14 내지 33개, 15 내지 33개, 9 내지 32개, 10 내지 32개, 11 내지 32개, 12 내지 32개, 13 내지 32개, 14 내지 32개, 15 내지 32개, 9 내지 31개, 10 내지 31개, 11 내지 31개, 12 내지 31개, 13 내지 32개, 14 내지 31개, 15 내지 31개, 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개 염기쌍의 듀플렉스 영역이 dsRNA의 주요 기능 부분임을 인식할 것이다. 따라서, 일 실시형태에 있어서, 절단에 대해 요망되는 RNA를 표적으로 하는 예컨대, 15 내지 30개 염기쌍의 기능적 듀플렉스로 처리되는 한, 30개 초과의 염기쌍의 듀플렉스 영역을 갖는 RNA 분자 또는 RNA 분자들의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 당업자는 일 실시형태에 있어서, miRNA가 dsRNA이라는 것을 인식할 것이다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA는 천연 발생 miRNA가 아니다. 다른 실시형태에 있어서, C5 발현을 표적으로 하는 데 유용한 iRNA 작용제는 더 큰 dsRNA의 절단에 의하여 표적 세포 내에서 생성되지 않는다.

본원에 기술된 dsRNA는 하나 이상의 단일-가닥 뉴클레오티드 오버행들, 예컨대, 1, 2, 3 또는 4개 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 뉴클레오티드 오버행을 갖는 dsRNA는 그들의 평활성 말단인 대응부에 대하여 예상치 못하게 뛰어난 억제 특성을 가질 수 있다. 뉴클레오티드 오버행은 데옥시뉴클레오티드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오티드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 그들의 임의의 조합에 있을 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오티드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-말단, 3'-말단 또는 양 말단들에 존재할 수 있다.

dsRNA는 하기에 더 서술된 바와 같이, 예를 들면, Biosearch, Applied Biosystems, Inc로부터 상업적으로 이용가능한 바와 같이, 예컨대, 자동화된 DNA 합성기를 이용함으로써 당업계에 알려진 표준 방법에 의하여 합성될 수 있다.

본 발명의 iRNA 화합물은 2-단계 과정을 이용하여 제조될 수 있다. 우선, 이중-가닥 RNA 분자의 개별 가닥들은 별개로 제조된다. 이후, 성분 가닥들은 어닐링된다. siRNA 화합물의 개별 가닥들은 용액상 또는 고체상 유기 합성 또는 양쪽 모두를 이용하여 제조될 수 있다. 유기 합성은 비천연 또는 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 가닥들이 용이하게 제조될 수 있다는 장점을 제공한다. 본 발명의 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 용액상 또는 고체상 유기 합성 또는 양쪽 모두를 이용하여 제조될 수 있다.

일 양태에 있어서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 2개의 뉴클레오티드 서열들, 센스 서열 및 안티-센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 제공된 서열들의 그룹으로부터 선택되며, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나의 서열들의 그룹으로부터 선택된다. 이러한 양태에 있어서, 2개 서열들 중 하나는 2개 서열들 중 다른 하나에 상보적이며, 서열들 중 하나는 C5 유전자의 발현에서 생성된 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 이러한 양태에 있어서, dsRNA는 2개 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이며, 여기서 하나의 올리고뉴클레오티드는 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에서의 센스 가닥으로 기술되고, 제2 올리고뉴클레오티드는 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에서의 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기술된다. 일 실시형태에 있어서,

dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열들은 개별 올리고뉴클레오티드 상에 포함된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열들은 단일의 올리고뉴클레오티드상에 포함된다.

표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23에서 서열의 일부가 변형된 및/또는 컨쥬게이트된 서열로 기술되어 있지만, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA가 비변형된, 비-컨쥬게이트된 및/또는 거기에 기술된 것과 상이하게 변형된 및/또는 컨쥬게이트된 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23에 기재된 서열 중 어느 하나를 포함할 수 있음이 이해될 것이다.

당업자는 약 20 내지 23개 염기쌍, 예컨대, 21개 염기쌍의 듀플렉스 구조를 갖는 dsRNA는 RNA 간섭을 유도하는데 특히 효과적인 것으로 인정되는 것을 충분히 알고 있다(Elbashir 등, EMBO 2001, 20:6877-6888). 그러나, 다른 이들은 더 짧거나 더 긴 RNA 듀플렉스 구조도 효과적일 수 있다는 것을 알아 냈다(Chu and Rana (2007) RNA 14:1714-1719; Kim 등 (2005) Nat Biotech 23:222-226). 상술된 실시형태들에 있어서, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 제공된 올리고뉴클레오티드 서열들의 성질을 이용하여, 본원에 기술된 dsRNA는 최소 21개 뉴클레오티드의 길이인 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나의 서열들 중 하나에서 하나 또는 양 말단에서 소수의 뉴클레오티드만을 제한 서열을 갖는 더 짧은 듀플렉스들은 상술한 dsRNA와 비교하여 유사하게 효과적일 수 있다고 합리적으로 예상할 수 있다. 따라서, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래된 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속 뉴클레오티드의 서열을 가지며, C5 유전자의 발현을 억제하는 능력에 있어서 전체 서열을 포함하는 dsRNA와는 억제가 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하만큼 상이한 dsRNA가 본 발명의 범위 내인 것으로 고려된다.

또한, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 제공된 RNA로, RISC-매개의 절단에 감수성인 C5 전사물 내의 부위(들)를 동정한다. 이와 같이, 본 발명은 또한 이들 부위들 중 하나의 부위 내를 표적으로 하는 iRNA를 특징으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, iRNA는 iRNA가 그 특정 부위 내의 어디에서 전사물의 절단을 촉진한다면, RNA 전사물의 특정 부위 내를 표적으로 한다고 한다. 그러한 iRNA는 일반적으로, C5 유전자에서 선택된 서열에 연속적인 영역으로부터 취한 추가적인 뉴클레오티드 서열들에 결합된, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 제공된 서열 중 하나로부터의 적어도 약 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함할 것이다.

표적 서열이 일반적으로 길이가 약 15 내지 30개 뉴클레오티드인 반면에, 임의의 주어진 표적 RNA의 절단을 유도하기 위하여, 이러한 범위에 있는 특정 서열들의 적합성에 있어서는 광범위한 변이가 있다. 본원에 제시된 다양한 소프트웨어 패키지 및 지침은 임의의 주어진 유전자 표적에 대한 최적의 표적 서열들의 동정에 대한 지침을 제공하지만, 주어진 크기(비한정 예로서, 21개 뉴클레오티드)의 "윈도우" 또는 "마스크"가 표적 서열들로 작용할 수 있는 크기 범위에서 서열들을 동정하기 위한 표적 RNA 서열상에 문자 그대로 또는 비유적으로(예컨대, 컴퓨터 내(in silico) 포함) 놓이게 되는 실험적인 접근법도 취할 수 있다. "윈도우" 서열을 최초 표적 서열 위치의 하나의 뉴클레오티드 상류 또는 하류로 점진적으로 이동시킴으로써, 다음의 잠재적인 표적 서열은 가능한 서열들의 완전한 세트가 선택된 임의의 주어진 표적 크기에 대하여 동정될 때까지 동정될 수 있다. (본원에 기술되거나 당업계에 알려진 분석법을 이용하여) 동정된 서열들의 체계적인 합성 및 시험과 결합되어 최적으로 수행하는 그러한 서열들을 동정하는 이러한 공정은 iRNA 작용제를 사용하여 표적화되는 경우, 표적 유전자 발현의 최적의 억제를 매개하는 그러한 RNA 서열들을 동정할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에서 동정된 서열들이 효과적인 표적 서열들을 나타내는 반면에, 억제 효율의 추가의 최적화는 주어진 서열들의 하나의 뉴클레오티드 상류 또는 하류로 점진적으로 "윈도우를 보행"하여 동일하거나 더 나은 억제 특징들을 갖는 서열들을 동정함으로써 달성될 수 있다는 것이 고려된다.

또한, 예컨대, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에서 동정된 임의의 서열에 대하여, 추가의 최적화가 뉴클레오티드를 체계적으로 더하거나 제거하여 더 길거나 더 짧은 서열들을 발생시키고 그 지점으로부터 표적 RNA의 상향 또는 하향으로 크기가 더 길거나 더 짧은 윈도우를 보행함으로써 생성된 그러한 서열들을 시험함으로써 달성될 수 있다는 것이 고려된다. 또한, 신규한 후보 표적을 생성하기 위한 이러한 접근법을 당업계에 알려지고/지거나 본원에 기술된 바와 같은 억제 분석법에서의 그러한 표적 서열들에 기초한 iRNA의 유효성에 대한 시험과 결합하면, 억제의 효율에 있어서 추가의 개선으로 이어질 수 있다. 또한, 그러한 최적화된 서열들은 예컨대, 본원에 기술되거나 당업계에 알려진 바와 같이 변형 뉴클레오티드의 도입, 오버행에 있어서 추가 또는 변경, 또는 당업계에 알려지고/지거나 본원에 기술된 바와 같은 다른 변형으로 발현 억제제로서 분자를 추가로 최적화시킴으로써(예컨대, 혈청 안정성 또는 순환 반감기의 증가, 열 안정성의

증가, 막횡단 전달의 향상, 특정 위치 또는 세포 유형으로의 표적화, 침묵화 경로 효소와의 상호작용의 증가, 엔도솜으로부터의 방출의 증가에 의해) 조정될 수 있다.

본원에 기술된 iRNA는 표적 서열에 대한 하나 이상의 미스매치들을 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기술된 iRNA는 3개 이하의 미스매치들을 포함한다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치들을 포함한다면, 미스매치의 영역은 상보성 영역의 중심에 위치되지 않는 것이 바람직하다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치들을 포함한다면, 미스매치는 상보성 영역의 5'- 또는 3'-말단으로부터 마지막 5개의 뉴클레오티드 이내로 한정되는 것이 바람직하다. 예를 들면, 23개 뉴클레오티드 iRNA 작용제에 대하여, C5 유전자의 영역에 대하여 상보적인 가닥은 일반적으로 중심 13개 뉴클레오티드 내에 임의의 미스매치를 포함하지 않는다. 본원에 기술된 방법 또는 당업계에 알려진 방법은 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 iRNA가 C5 유전자의 발현을 억제하는데 효과적인지의 여부를 결정하는데 이용될 수 있다. C5 유전자의 발현을 억제하는데 있어서 미스매치들을 갖는 iRNA의 효능을 고려하는 것은 특히, C5 유전자에서 상보성의 특정 영역이 개체군 내에서 다형성 서열 변이를 갖는 것으로 알려져 있으면, 중요하다.

III. 본 발명의 변형된 iRNA

일 실시형태에 있어서, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예컨대, dsRNA는 변형되지 않으며, 예를 들어, 당업계에 알려져 있고 본원에 기술된 화학적 변형 및/또는 컨쥬게이션을 포함하지 않는다. 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예를 들어, dsRNA는 화학적으로 변형되어 안정성 또는 기타 유익한 특징들을 향상시킨다. 본 발명의 특정 실시형태들에 있어서, 본 발명의 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된다. 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 iRNA의 모든 뉴클레오티드가 변형된다. "실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형되는" 본 발명의 iRNA는 대부분 변형되지만, 완전히 변형되지 않으며, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 비변형 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

본 발명에서 특성화된 핵산들은 본원에 참조로서 포함되어 있는 "Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA에 기술된 방법들과 같이 당업계에 널리 확립된 방법에 의하여 합성되고/되거나 변형될 수 있다. 변형은 예를 들면, 말단 변형, 예컨대, 5'-말단 변형(인산화, 컨쥬게이션, 역위 결합) 또는 3'-말단 변형(컨쥬게이션, DNA 뉴클레오티드, 역위 결합 등); 염기 변형, 예컨대, 안정화 염기, 불안정화 염기 또는 파트너들의 연장된 레퍼토리와 염기 쌍을 이루는 염기로 대체, 염기들의 제거(무염기 뉴클레오티드), 또는 컨쥬게이트된 염기; 당 변형(예컨대, 2'-위치 또는 4'-위치에서) 또는 당의 대체; 및/또는 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 대체를 포함하는 골격 변형을 포함한다. 본원에 기술된 실시형태들에서 유용한 iRNA 화합물들의 구체적인 예는 변형된 골격들 또는 비천연 뉴클레오시드간 결합들을 포함하는 RNA를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 변형된 골격을 갖는 RNA는 다른 RNA들 중에서, 골격 내에 인 원자를 갖지 않는 것들을 포함한다. 이 명세서의 목적을 위하여, 그리고 때때로 당업계에서 참고되는 바와 같이, 그들 뉴클레오시드간 골격 내에 인 원자를 갖지 않는 변형된 RNA도 올리고뉴클레오시드인 것으로 고려될 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 변형된 iRNA는 그의 뉴클레오시드간 골격 내에 인 원자를 가질 것이다.

변형 RNA 골격은 예를 들면, 포스포로티오에이트, 카이랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 카이랄 포스포네이트를 포함하는 메틸 및 기타 알킬 포스포네이트, 포스피네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포아미데이트를 포함하는 포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르 및 보통의 3'-5' 결합, 이들의 2'-5' 결합된 유사체 및 반전된 극성을 갖는 것들을 갖는 보라노포스페이트를 포함하며, 뉴클레오시드 단위의 인접 쌍은 3'-5' 내지 5'-3' 또는 2'-5' 내지 5'-2' 연결된다. 다양한 염, 혼합된 염 및 유리 산 형태도 포함된다.

상기 인-함유 결합의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 각각 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 3,687,808호; 4,469,863호; 4,476,301호; 5,023,243호; 5,177,195호; 5,188,897호; 5,264,423호; 5,276,019호; 5,278,302호; 5,286,717호; 5,321,131호; 5,399,676호; 5,405,939호; 5,453,496호; 5,455,233호; 5,466,677호; 5,476,925호; 5,519,126호; 5,536,821호; 5,541,316호; 5,550,111호; 5,563,253호; 5,571,799호; 5,587,361호; 5,625,050호; 6,028,188호; 6,124,445호; 6,160,109호; 6,169,170호; 6,172,209호; 6,239,265호; 6,277,603호; 6,326,199호; 6,346,614호; 6,444,423호; 6,531,590호; 6,534,639호; 6,608,035호; 6,683,167호; 6,858,715호; 6,867,294호; 6,878,805호; 7,015,315호; 7,041,816호; 7,273,933호; 7,321,029호; 미국 특허 번호 RE39464호를 포함하나 이들에 한정되지

않는다.

그 안에 인 원자를 포함하지 않는 변형 RNA 골격은 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오시드간 결합에 의하여 형성된 골격을 갖는다. 이들은 (부분적으로는 뉴클레오시드의 당 부분으로부터 형성된) 모르폴리노 결합; 실록산 골격; 설파이드, 설폭사이드 및 설폰 골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 설파메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌하이드라지노 골격; 설포네이트 및 설폰아미드 골격; 아미드 골격; 및 혼합된 N, O, S 및 CH_2 구성 부분을 갖는 다른 것들을 갖는 것들을 포함한다.

상기 올리고뉴클레오시드의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 각각의 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,034,506호; 5,166,315호; 5,185,444호; 5,214,134호; 5,216,141호; 5,235,033호; 5,64,562호; 5,264,564호; 5,405,938호; 5,434,257호; 5,466,677호; 5,470,967호; 5,489,677호; 5,541,307호; 5,561,225호; 5,596,086호; 5,602,240호; 5,608,046호; 5,610,289호; 5,618,704호; 5,623,070호; 5,663,312호; 5,633,360호; 5,677,437호; 5,677,439호를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

다른 실시형태들에 있어서, 적당한 RNA 모방체는 뉴클레오티드 단위의 당 및 뉴클레오시드간 결합, 즉, 골격이 신규한 기로 대체되는 iRNA에서 사용되는 것이 고려된다. 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 하나의 그러한 올리고머 화합물, 우수한 혼성화 특성을 갖는 것으로 밝혀진 RNA 모방체는 펩티드 핵산(PNA)이라고 한다. PNA 화합물에 있어서, RNA의 당 골격은 아미드 포함 골격, 특히 아미노에틸글리신 골격으로 대체된다. 뉴클레오염기는 유지되며 골격의 아미드 부분의 아자 질소 원자에 직접 또는 간접적으로 결합된다. PNA 화합물의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,539,082; 5,714,331; 및 5,719,262호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 본 발명의 iRNA에 사용하기에 적당한 추가적인 PNA 화합물은 예를 들면, Nielsen 등, Science, 1991, 254, 1497-1500에 기술되어 있다.

본 발명에서 특성화된 일부 실시형태들은 포스포로티오에이트 골격을 갖는 RNA들 및 헤테로원자 골격, 특히, 상기 참조된 미국 특허 번호 5,489,677호의 $--CH_2--NH--CH_2--$, [메틸렌 (메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 알려진] $--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--$, $--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--$, $--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2--$ 및 $--N(CH_3)--CH_2--CH_2--$ [여기서, 고유 포스포디에스테르 골격은 $--O--P--O--CH_2--$로 표시됨] 및 상기 참조된 미국 특허 번호 5,602,240호의 아미드 골격을 갖는 올리고뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 본원에서 특성화된 RNA는 상기-참조된 미국 특허 번호 5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 갖는다.

변형 RNA는 하나 이상의 치환된 당 모이어티들을 포함할 수도 있다. 본원에서 특성화된 iRNA, 예컨대, dsRNA는 2'-위치에서 OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있으며, 여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 예시적인 적당한 변형은 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, 및 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$을 포함하고, 여기서, n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 실시형태들에 있어서, dsRNA는 2' 위치에서 다음 중 하나를 포함한다: C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴, 아랄킬, O-알카릴 또는 O-아랄킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단기(cleaving group), 리포터 기, 인터칼레이터, iRNA의 약동학적 특성을 개선하기 위한 기 또는 iRNA의 약력학적 특성을 개선하기 위한 기 및 유사한 특성을 갖는 기타 치환기. 일부 실시형태들에 있어서, 변형은 2'-메톡시에톡시 (2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로도 알려진 $2'-O--CH_2CH_2OCH_3$)(Martin 등, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504) 즉, 알콕시-알콕시기를 포함한다. 다른 예시적인 변형은 본원에서 하기 실시예에 기술된 바와 같이, 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 2'-DMAOE로도 알려진 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(당업계에서 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 알려짐), 즉, $2'-O--CH_2--O--CH_2--N(CH_2)_2$이다.

기타 변형은 2'-메톡시(2'-OCH_3), 2'-아미노프로폭시(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) 및 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. iRNA의 RNA상의 기타 위치들, 특히, 3' 말단 뉴클레오티드 상 또는 2'-5' 결합된 dsRNA에서 당의 3' 위치 및 5' 말

단 뉴클레오티드의 5' 위치에서도 유사한 변형이 이루어질 수 있다. iRNA는 펜토퓨라노실 당을 대신하여 사이클로부틸 모이어티들과 같은 당 모방체를 가질 수도 있다. 그러한 변형 당 구조의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 그중 일부가 당해 출원과 공유되어 있는 미국 특허 번호 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; 및 5,700,920호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 상기 특허들의 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

iRNA는 (당업계에서 단순히 "염기"로 자주 지칭되는) 뉴클레오염기 변형 또는 치환을 포함할 수도 있다. 본원에 사용된 "비변형" 또는 "천연" 뉴클레오염기는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G) 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형 뉴클레오염기는 데옥시-티민(dT), 5-메틸시토신(5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 기타 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 기타 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히, 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 기타 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌, 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌과 같은 기타 합성 및 천연 뉴클레오염기를 포함한다. 다른 뉴클레오염기는 미국 특허 번호 3,687,808호에 개시된 것들, Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008에 개시된 것들; The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990에 개시된 것들, Englisch 등, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613에 개시된 것들 및 Sanghvi, Y S., Chapter 15, DsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. 및 Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993에 개시된 것들을 포함한다. 이들 뉴클레오염기들 중 특정한 것들은 본 발명에서 특성화된 올리고머 화합물의 결합 친화성을 증가시키는데 특히 유용하다. 이들은 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함하는 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린을 포함한다. 5-메틸시토신 치환으로 인해 핵산 듀플렉스 안정성이 0.6℃ 내지 1.2℃ 정도 증가하는 것으로 밝혀져 있으며(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. 및 Lebleu, B., Eds., DsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278), 더욱 특히, 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합되는 경우의 예시적인 염기 치환이다.

상기 언급된 특정 변형 뉴클레오염기 및 기타 변형 뉴클레오염기의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 상기 표시된 미국 특허 번호 3,687,808, 4,845,205; 5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121, 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; 및 7,495,088호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

iRNA의 RNA는 변형되어 하나 이상의 잠금 핵산(LNA)를 포함할 수도 있다. 잠금 핵산은 변형된 리보오스 모이어티를 갖는 뉴클레오티드이며, 상기 리보오스 모이어티는 2' 및 4 탄소들을 연결하는 여분의 다리를 포함한다. 이러한 구조는 3'-엔도 구조 형태(conformation)에서 리보오스를 효과적으로 "잠근다". siRNA에 잠금 핵산을 첨가하면 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고 오프-표적(off-target) 효과를 감소시키는 것으로 밝혀져 있다(Elmen, J. 등, (2005) Nucleic Acids Research 33(1):439-447; Mook, OR. 등, (2007) Mol Canc Ther 6(3):833-843; Grunweller, A. 등, (2003) Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193).

잠금 핵산 뉴클레오티드의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,268,490; 6,670,461; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,084,125; 및 7,399,845호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

RNA 분자의 말단에 대한 잠재적인 안정화 변형은 N-(아세틸아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-NHAc), N-(카프로일-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6), N-(아세틸-4-히드록시프롤리놀(Hyp-NHAc), 티미딘-2'-O-데옥시티미딘(에테르), N-(아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-아미노), 2-도코사노일-우리딘-3"-포스페이트, 역전된 염기 dT(idT) 등을 포함할 수 있다. 이러한 변형의 개시내용은 PCT 공개 번호 WO 2011/005861호에서 찾을 수 있다.

A. 본 발명의 모티프를 포함하는 변형 iRNA

본 발명의 특정 양태에 있어서, 본 발명의 이중 가닥 RNAi 작용제는 각각 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는, 예를 들어, 2011년 11월 18일에 출원된 미국 가출원 제61/561,710호 또는 2012년 11월 16일에 출원된 PCT/US2012/065691호에 개시된 바와 같은 화학적 변형을 갖는 작용제를 포함한다.

본원 및 가출원 제61/561,710호 또는 PCR 출원 PCT/US2012/065691호에 나타낸 바와 같이, 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나 이상의 모티프를 RNAi 작용제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에, 특히 절단 부위에 또는 그 근처에 도입함으로써 우수한 결과가 수득될 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다르게는 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입은 존재하는 경우, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해한다. RNAi 작용제는 선택적으로, 예를 들어 센스 가닥 상에서, GalNAc 유도체 리간드와 컨쥬게이트될 수 있다. 생성되는 RNAi 작용제는 우수한 유전자 침묵화 활성을 제시한다.

더욱 구체적으로, 놀랍게도, 이중 가닥 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 RNAi 작용제의 적어도 하나의 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 하나 이상 갖도록 완전히 변형되는 경우, RNAi 작용제의 유전자 침묵화 활성을 상당히 증대시킴을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 생체 내에서 표적 유전자(즉, 보체 성분 C5(C5) 유전자)의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 작용제를 제공한다. RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. RNAi 작용제의 각각의 가닥은 길이가 12 내지 30개 뉴클레오티드 범위일 수 있다. 예를 들어, 각각의 가닥은 길이가 14 내지 30개 뉴클레오티드, 길이가 17 내지 30개 뉴클레오티드, 길이가 25 내지 30개 뉴클레오티드, 길이가 27 내지 30개 뉴클레오티드, 길이가 17 내지 23개 뉴클레오티드, 길이가 17 내지 21개 뉴클레오티드, 길이가 17 내지 19개 뉴클레오티드, 길이가 19 내지 25개 뉴클레오티드, 길이가 19 내지 23개 뉴클레오티드, 길이가 19 내지 21개 뉴클레오티드, 길이가 21 내지 25개 뉴클레오티드, 또는 길이가 21 내지 23개 뉴클레오티드일 수 있다.

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

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

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

RNAi 작용제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥 모두에 있는 5' 또는 3' 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 실시형태들에서, 오버행 영역(들)은 2개의 뉴클레오티드 사이에 포스포로티오에이트를 가지는 2개의 뉴클레오티드를 포함하며, 2개의 뉴클레오티드는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 이러한 3'-오버행은 안

티센스 가닥에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 이러한 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

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

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

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

또 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 길이가 21개 뉴클레오티드인 이중 말단 블런트머이며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 2'-F 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함한다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 21개 뉴클레오티드 센스 가닥 및 23개 뉴클레오티드 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 2'-F 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함하며; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함하고, RNAi 작용제의 하나의 말단은 평활성인 한편, 다른 말단은 2개 뉴클레오티드 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2개 뉴클레오티드 오버행은 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재한다. 2개 뉴클레오티드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하는 경우, 3개의 말단 뉴클레오티드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오티드 중 2개는 오버행 뉴클레오티드이고, 제3 뉴클레오티드는 오버행 뉴클레오티드 바로 옆의 쌍을 이루는 뉴클레오티드이다. 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 말단 뉴클레오티드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 모티프의 일부인 뉴클레오티드를 포함하는 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다. 일 실시형태에 있어서, 각각의 잔기는 예를 들어, 교대 모티프에서, 독립적으로 2'-O-메틸 또는 3'-플루오로로 변형된다. 선택적으로, RNAi 작용제는 리간드(바람직하게는 $GalNAc_3$)를 추가로 포함한다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 길이가 25 내지 30개 뉴클레오티드 잔기들이며, 5' 말단 뉴클레오티드(위치 1)에서 시작하여, 제1 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개의 리보뉴클레오티드를 포함하고; 안티센스 가닥은 길이가 36 내지 66개 뉴클레오티드 잔기들이며, 3' 말단 뉴클레오티드에서 시작하여, 센스 가닥의 위치 1 내지 23과 쌍을 이루는 위치에서 적어도 8개의 리보뉴클레오티드를 포함하여, 듀플렉스를 형성하며; 안티센스 가닥의 적어도 3' 말단 뉴클레오티드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않으며, 최대 6개의 연속 3' 말단 뉴클레오티드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않고, 이에 의해, 1 내지 6개 뉴클레오티드로 된 3' 단일 가닥 오버행을 형성하고; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 이루지 않는 10 내지 30개의 연속 뉴클레오티드를 포함하여, 이에 의해, 10 내지 30개 뉴클레오티드 단일 가닥 5' 오버행을 형성하고; 센스 및 안티센스 가닥이 최대 상보성을 위해 정렬되는 경우, 적어도 센스 가닥 5' 말단 및 3' 말단 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 뉴클레오티드와 염기쌍을 이루어, 이에 의해, 센스 및 안티센스 가닥 간에 실질적으로 듀플렉스 영역을 형성하며; 안티센스 가닥은 이중 가닥 핵산이 포유류 세포로 도입되는 경우, 표적 유전자 발현을 감소시키도록, 적어도 19개 리보뉴클레오티드의 안티센스 가닥 길이를 따라 표적 RNA에 충분히 상보적이고; 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드에 3개의 2'-F 변형으로 된 적어도 하나의 모티프를 함유하며, 모티프 중 적어도 하나는 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다. 안티센스 가닥은 절단 부위에 또는 그 근처에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형들로 된 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, RNAi 작용제는 적어도 25개, 최대 29개 뉴클레오티드인 길이를 갖는 제1 가닥, 및 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속적인 뉴클레오티드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 갖는 최대 30개 뉴클레오티드인 길이를 갖는 제2 가닥을 포함하고; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 평활성 말단을 형성하며, 제2 가닥은 그의 3' 말단에서 제1 가닥보다 1 내지 4개 뉴클레오티드가 더 길고, 듀플렉스 영역은 길이가 적어도 25개 뉴클레오티드인 영역이며, 제2 가닥은 제2 가닥 길이의 적어도 19개 뉴클레오티드를 따라, RNAi 작용제가 포유류 세포 내로 도입되는 경우 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해 충분히 표적 mRNA에 상보적이고, RNAi 작용제의 다이서 절단은 제2 가닥의 3' 말단을 포함하는 siRNA를 야기하여, 포유류에서 표적 유전자의 발현을 감소시킨다. 선택적으로, RNAi 작용제는 리간드를 추가로 포함한다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함하며, 모티프 중 하나는 센스 가닥의 절단 부위에 존재한다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함할 수 있으며, 모티프 중 하나는 안티센스 가닥의 절단 부위에서 또는 그 근처에서 발생하기도 한다.

길이가 17 내지 23개 뉴클레오티드인 듀플렉스 영역을 가지는 RNAi 작용제에서, 안티센스 가닥의 절단 부위는 전형적으로 5'-말단으로부터 대략 위치 10, 11 및 12 주변에 존재한다. 따라서, 3개의 동일한 변형이 있는 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 위치 10, 11, 12; 위치 11, 12, 13; 위치 12, 13, 14; 또는 위치 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드로부터 시작하거나, 또는 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터의 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드로부터 시작한다. 안티센스 가닥의 절단 부위는 또한, 5'-말단으로부터 RNAi의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변할 수도 있다.

RNAi 작용제의 센스 가닥은, 가닥의 절단 부위에서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함할 수 있으며; 안티센스 가닥은 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에, 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 가질 수 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오티드가 있는 하나의 모티프와 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오티드가 있는 하나의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오티드 중첩을 가지도록, 즉, 센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 안티센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오티드 중 적어도 하나와 염기쌍을 형성하도록, 정렬될 수 있다. 다르게는, 적어도 2개의 뉴클레오티드가 중첩될 수 있거나, 3개 모두의 뉴클레오티드가 중첩될 수 있다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 하나 초과해서 포함할 수 있다. 제1 모티프는 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재할 수 있으며, 다른 모티프는 윙(wing) 변형일 수 있다. 본원에서, "윙 변형"이라는 용어는 동일한 가닥의 절단 부위의 또는 그 근처의 모티프로부터 분리된, 가닥의 다른 부위에 존재하는 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 제1 모티프에 인접해 있거나, 또는 적어도 하나 이상의 뉴클레오티드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우 모티프의 화학적 성질은 서로 구별되며, 모티프가 하나 이상의 뉴클레오티드에 의해 분리되어 있는 경우 모티프의 화학적 성질은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 2개 이상의 윙 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 윙 변형이 존재하는 경우, 각각의 윙 변형은 절단 부위에 또는 그 근처에 존재하는 제1 모티프에 대해 하나의 말단에서 또는 선도 모티프의 어느 하나의 측에 존재할 수 있다.

센스 가닥처럼, RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 1개 초과하여 포함할 수 있으며, 모티프 중 적어도 하나는 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다. 이러한 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥에 존재할 수 있는 윙 변형과 유사한 정렬의 윙 변형을 하나 이상 포함할 수도 있다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단 모두에서 1개 또는 2개의 제1 말단 뉴클레오티드를 포함하지 않는다.

다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단 모두에서 듀플렉스 영역 내에 1개 또는 2개의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드를 포함하지 않는다.

RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 윙 변형을 포함하는 경우, 윙 변형은 듀플렉

스 영역의 동일한 말단에 존재할 수 있으며, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드의 중첩을 가진다.

RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 윙 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥의 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 하나의 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개 뉴클레오티드의 중첩을 갖거나; 하나의 가닥의 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 다른 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드 중첩을 갖거나; 하나의 가닥의 2개의 변형이 선도 모티프의 각각의 측에 존재하고, 듀플렉스 영역에서 1, 2 또는 3개 뉴클레오티드의 중첩을 갖도록 정렬될 수도 있다.

일 실시형태에 있어서, 모티프의 일부인 뉴클레오티드를 포함하는 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오티드는 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오티드는, 비-연결 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 다 및/또는 연결 포스페이트 산소 중 하나 이상의 변경; 리보스 당의 구성성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-히드록실의 변경; 포스페이트 모이어티의 "데포스포" 링커로의 대체; 자연 발생 염기의 변형 또는 대체; 및 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형을 하나 이상 포함할 수 있는 동일하거나 상이한 변형으로 변형될 수 있다.

핵산이 하위단위의 중합체이기 때문에, 다수의 변형들은 핵산에서 반복되는 위치에서 발생하며, 이는 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티, 또는 포스페이트 모이어티의 비-연결 O의 변형이다. 일부 경우에, 변형은 핵산의 모든 대상 위치에서 발생할 것이지만, 많은 경우 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 변형은 3' 또는 5' 말단 위치에서만 발생할 수 있으며, 가닥의 말단 영역, 예를 들어 말단 뉴클레오티드 상의 위치, 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개 뉴클레오티드에서 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역, 또는 두 영역 모두에서 발생할 수 있다. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나, 또는 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비-연결 O 위치에서의 포스포로티오에이트 변형은 한쪽 말단 또는 양 말단 모두에서만 발생할 수 있거나, 가닥의 말단 영역, 예를 들어, 말단 뉴클레오티드 상의 위치 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오티드에서만 발생할 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.

예를 들어, 안정성을 증대시키거나, 오버행에 특정 염기들을 포함하거나, 또는 단일 가닥 오버행, 예를 들어 5' 또는 3' 오버행 또는 둘 다에 변형 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 대리물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오티드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 3' 또는 5' 오버행 내의 염기들 중 모두 또는 일부는 변형되는데, 예를 들어, 본원에서 기술된 변형으로 변형될 수 있다. 변형으로는, 예를 들어, 당업계에 공지된 변형을 가지는 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 핵염기의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오티드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-O-메틸의 사용, 및 포스페이트 기에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형이 포함될 수 있다. 오버행은 표적 서열과 상동성일 필요가 없다.

일 실시형태에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 독립적으로 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 2'-히드록실 또는 2'-플루오로로 변형된다. 가닥은 변형을 하나 초과해서 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 잔기는 각각 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.

적어도 2개의 상이한 변형은 전형적으로, 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 존재한다. 그들 2개의 변형들은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 그외의 변형일 수 있다.

일 실시형태에 있어서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형을 포함한다. 본원에서 사용되는, "교대 모티프"라는 용어는 하나 이상의 변형을 갖는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오티드에서 발생한다. 교대 뉴클레오티드는 뉴클레오티드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오티드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오티드에 대한 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB...", "ABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBBAAABBB..." 또는 "ABCABCABCABC..." 등일 수 있다.

교대 모티프에 포함되는 변형의 유형은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D가 각각 뉴클레오티드 상에서 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 패턴, 즉 2개 뉴클레오티드마다의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 각각 교대 모티프 예컨대 "ABABAB...", "ACACAC...", "BDBDBD..." 또는 "CDCDCD..." 등에서의 몇몇 가능한 변형으로부터 선택될 수 있다.

일 실시형태에 있어서, 본 발명의 RNAi 작용제는, 안티센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴에 비하여

이동된, 센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴을 포함한다. 이 이동은, 센스 가닥의 뉴클레오티드의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오티드의 상이하게 변형된 기에 상응하도록 이루어질 수 있으며, 그 반대이기도 하다. 예를 들어, 센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스에서 안티센스 가닥과 쌍을 이루는 경우, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역의 가닥의 5'-3'으로부터 "BABABA"로부터 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "AABBAABB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역 내의 가닥의 5'-3'으로부터 "BBAABBAA"로 시작하여, 센스 가닥과 안티센스 가닥 간의 변형 패턴의 완전하거나 또는 부분적인 이동이 존재하도록 할 수 있다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 처음의 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 대해 이동을 갖는 처음의 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴을 포함하며, 즉, 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드는 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형 뉴클레오티드와 염기쌍을 이루며 또 그 반대이기도 하다. 센스 가닥의 위치 1은 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 위치 1은 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.

3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프 하나 이상을 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 도입하는 것은, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴을 방해한다. 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프 하나 이상을 센스 및/또는 안티센스 가닥에 도입함으로써 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해하는 것은 놀랍게도, 표적 유전자에 대한 유전자 침묵화 활성을 증대시킨다.

일 실시형태에 있어서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프가 임의의 가닥에 도입되는 경우, 모티프의 옆에 있는 뉴클레오티드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부분은 "...N_aYYYN_b...,"로서, "Y"는 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프의 변형을 나타내며, "N_a" 및 "N_b"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY"의 옆에 있는 뉴클레오티드의 변형을 나타내며, N_a 및 N_b는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 다르게는, N_a 및/또는 N_b는 윙 변형이 존재하는 경우 존재하거나 또는 부재할 수 있다.

RNAi 작용제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 추가로 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합 변형은 가닥의 임의의 위치에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 둘 모두의 가닥의 임의의 뉴클레오티드에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오티드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드에서 발생할 수 있거나; 각각의 뉴클레오티드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 교대 패턴으로 발생할 수 있거나; 또는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교대 패턴에서 뉴클레오티드간 결합 변형 둘 다를 포함한다. 센스 가닥에서의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 센스 가닥에서의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥에서의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴에 대해 이동을 가질 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 이중 가닥 RNAi 작용제는 6 내지 8개 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합과 3'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하며, 센스 가닥은 5'-말단 또는 3'-말단 중 어느 하나에서 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다.

일 실시형태에 있어서, RNAi는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오티드 간에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 가지는 2개의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 말단 뉴클레오티드와 오버행 뉴클레오티드를 연결하도록 만들어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2, 3, 4개 또는 모든 오버행 뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 통해 연결될 수 있으며, 선택적으로, 오버행 뉴클레오티드의 옆에 존재하는 쌍을 이루는 뉴클레오티드와 오버행 뉴클레오티드를 연결하는 부가적인 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있다. 예를 들어, 3개의 말단 뉴클레오티드 간에는 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오티드 중 2개는 오버행 뉴클레오티드이며, 제3 뉴클레오티드는 오버행 뉴클레오티드 옆의 쌍을 이루는 뉴클레오티드이다. 이들 3개의 말단 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 3'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단 및/또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 존재할 수 있다.

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

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

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

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

다른 실시형태에 있어서, 센스 가닥의 3'-말단에서 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT)이다. 다른 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥의 3'-말단에서 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT)이다. 일 실시형태에 있어서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3'-말단에 데옥시-티민 뉴클레오티드, 예를 들어, 2개의 dT 뉴클레오티드로 된 짧은 서열이 존재한다.

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

$$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3' \quad (I)$$

상기 식에서,

i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

N_a는 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

N_b는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

n_p 및 n_q는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내며;

Nb 및 Y는 동일한 변형을 갖지 않고;

XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타낸다. 바람직하게는, YYY는 모든 2'-F 변형 뉴클레오티드이다.

일 실시형태에 있어서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형을 포함한다.

일 실시형태에 있어서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다. 예를 들어, RNAi 작용제가 17 내지 23개 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 갖는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재할 수 있으며(예를 들어, 위치 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 또는 11, 12, 13에서 발생할 수 있음), 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하거나; 또는 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작한다.

일 실시형태에 있어서, i는 1이고 j는 0이거나, 또는 i는 0이고 j는 1이거나, 또는 i 및 j는 둘다 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ib);

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ic); 또는

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Id)

센스 가닥이 화학식 (Ib)로 표시되는 경우, N_b는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

센스 가닥이 화학식 (Ic)로 표시되는 경우, N_b는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

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

X, Y 및 Z는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

다른 실시형태에 있어서, i는 0이고, j는 0이며, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}\ N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ia)

센스 가닥이 화학식 (Ia)로 표시되는 경우, N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

일 실시형태에 있어서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 화학식 (II)로 표시될 수 있다:

$$5'\ n_{q'}\text{-}N_a'\text{-}(Z'Z'Z')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(X'X'X')_l\text{-}N'_a\text{-}n_p'\ 3' \qquad \text{(II)}$$

상기 식에서,

k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

p' 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

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

N_b'는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

n_p' 및 n_q'는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내며;

N_b' 및 Y'는 동일한 변형을 갖지 않고;

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

일 실시형태에 있어서, N_a' 및/또는 N_b'는 교대 패턴의 변형을 포함한다.

Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다. 예를 들어, RNAi 작용제가 17 내지 23개 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 갖는 경우, Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오

티드에서 시작하거나; 또는 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작한다. 바람직하게는, Y'Y'Y' 모티프는 위치 11, 12, 13에 존재한다.

일 실시형태에 있어서, Y'Y'Y' 모티프는 모두 2'-OMe 변형 뉴클레오티드이다.

일 실시형태에 있어서, k는 1이고 l은 0이거나, 또는 k는 0이고 l은 1이거나, 또는 k 및 l은 둘 모두 1이다.

따라서, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

$5'\ n_q\text{-}N_a'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_a'\text{-}n_p\ 3'$ (IIb);
$5'\ n_q\text{-}N_a'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}X'X'X'\text{-}n_p\ 3'$ (IIc); 또는
$5'\ n_q\text{-}N_a'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}X'X'X'\text{-}N_a'\text{-}n_p\ 3'$ (IId)

안티센스 가닥이 화학식 (IIb)로 표시되는 경우, N_b'는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a'는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

안티센스 가닥이 화학식 (IIc)로 표시되는 경우, N_b'는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a'는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

안티센스 가닥이 화학식 (IId)로 표시되는 경우, N_b'는 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a'는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는 N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

다른 실시형태에 있어서, k는 0이고, l은 0이며, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ia).

안티센스 가닥이 화학식 (IIa)로 표시되는 경우, N_a'는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

X', Y' 및 Z'는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

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

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

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

상기 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id) 중 어느 하나로 표시되는 센스 가닥은 각각 화학식 (IIa), (IIb),

(IIc) 및 (IId) 중 어느 하나로 표시되는 안티센스 가닥과 듀플렉스를 형성한다.

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

센스: $5' n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}\ Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

안티센스: $3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

(III)

상기 식에서,

i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

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

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

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

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

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

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

$5' n_p\text{-}\ N_a\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}Y'Y'Y'\ \text{-}N_a'n_q'\ 5'$

(IIIa)

$5' n_p\text{-}N_a\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}Z\ Z\ Z\ \text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_a'n_q'\ 5'$

(IIIb)

$5' n_p\text{-}N_a\text{-}\ X\ X\ X\ \text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}\ N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}X'X'X'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

(IIIc)

$5' n_p\text{-}N_a\text{-}X\ X\ X\ \text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}\ Z\ Z\ Z\ \text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}X'X'X'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_a\text{-}n_q'\ 5'$

(IIId)

RNAi 작용제가 화학식 (IIIa)로 표시되는 경우, N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

RNAi 작용제가 화학식 (IIIb)로 표시되는 경우, N_b는 각각 독립적으로 1 내지 10개, 1 내지 7개, 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

RNAi 작용제가 화학식 (IIIc)로 표시되는 경우, N_b, N_b'는 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

RNAi 작용제가 화학식 (IIId)로 표시되는 경우, N_b, N_b'는 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a, N_a'는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a, N_a', N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로 교대 패턴의 변형을 포함한다.

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

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

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

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

일 실시형태에 있어서, Y 뉴클레오티드 상의 변형은 Y' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/거나, Z 뉴클레오티드 상의 변형은 Z' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/거나, X 뉴클레오티드 상의 변형은 X' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIId)로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 (IIId)로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'는 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결된다. 또 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIId)로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'는 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다(하기 기술). 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIId)로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'는 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIIa)로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'는 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIId)로 표시되는 적어도 2개의 듀플렉스를 함유하는 다량체이며, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단가능하거나 비-절단가능할 수 있다. 선택적으로, 상기 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적할 수 있다.

일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIId)로 표시되는 3, 4, 5,

6개 이상의 듀플렉스를 함유하는 다량체이며, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단가능하거나 비-절단가능할 수 있다. 선택적으로, 상기 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적할 수 있다.

일 실시형태에 있어서, 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIId)로 표시되는 2개의 RNAi 작용제들은 5' 말단에서 서로 연결되며, 3' 말단 중 하나 또는 둘 모두는 리간드에 선택적으로 컨쥬게이트된다. 작용제 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적할 수 있거나; 또는 작용제 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적할 수 있다.

다양한 공개문헌은 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다량체 RNAi 작용제를 기술한다. 그러한 공개문헌은 제WO2007/091269호, 미국 특허 제7858769호, 제WO2010/141511호, 제WO2007/117686호, 제WO2009/014887호 및 제WO2011/031520호를 포함하며, 그들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

하기에 더욱 상세히 기술된 바와 같이, RNAi 작용제로의 하나 이상의 탄수화물 모이어티의 컨쥬게이션을 포함하는 RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 하나 이상의 특성을 최적화할 수 있다. 많은 경우에, 탄수화물 모이어티는 RNAi 작용제의 변형된 서브유닛에 부착될 것이다. 예를 들어, dsRNA 작용제의 하나 이상의 리보뉴클레오티드 서브유닛의 리보스 당은 다른 모이어티, 예를 들어, 탄수화물 리간드가 부착되는 비-탄수화물(바람직하게는 사이클릭) 캐리어로 대체될 수 있다. 서브유닛의 리보스 당이 대체된 리보뉴클레오티드 서브유닛은 본원에서, 리보스 대체 변형 서브유닛(RRMS)으로 지칭된다. 사이클릭 캐리어는 카르보사이클릭 고리계일 수 있으며, 즉 모든 고리 원자들이 탄소 원자 또는 헤테로사이클릭 고리계일 수 있으며, 즉, 하나 이상의 고리 원자는 예를 들어, 질소, 산소, 황과 같은 헤테로원자일 수 있다. 사이클릭 캐리어는 모노사이클릭 고리계일 수 있거나, 또는 2개 이상의 고리, 예를 들어, 융합 고리를 포함할 수 있다. 사이클릭 캐리어는 완전히 포화된 고리계일 수 있거나, 또는 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

리간드는 캐리어를 통해 폴리뉴클레오티드에 부착될 수 있다. 캐리어로는, (i) 적어도 하나의 "골격 부착점", 바람직하게는 2개의 "골격 부착점", 및 (ii) 적어도 하나의 "테터링(tethering) 부착점"이 포함된다. 본원에 사용된, "골격 부착점"은 히드록실기와 같은 기능기, 또는 일반적으로 골격, 예를 들어, 리보핵산의 포스페이트, 또는 변형된 포스페이트, 예를 들어, 황 함유 골격으로의 캐리어의 혼입에 적절하며 이에 이용가능한 결합을 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, "테터링 부착점"(TAP)은 선택된 모이어티를 연결하는 (골격 부착점을 제공하는 원자와 구별되는) 탄소 원자 또는 헤테로원자와 같은 사이클릭 캐리어의 구성원 고리 원자를 지칭한다. 모이어티는, 예를 들어, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 및 다당류와 같은 탄수화물일 수 있다. 선택적으로, 선택된 모이어티는 개재 테터링에 의해 사이클릭 캐리어로 연결된다. 따라서, 사이클릭 캐리어는 종종 아미노기와 같은 기능기를 포함하거나, 또는 일반적으로 구성분 고리로의 리간드와 같은 다른 화학적 엔터티(entity)의 혼입 또는 테터링에 적절한 결합을 제공한다.

RNAi 작용제는 캐리어를 통해 리간드에 컨쥬게이트될 수 있으며, 캐리어는 사이클릭기 또는 비-사이클릭기일 수 있으며; 바람직하게는, 사이클릭기는 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 피리다지노닐, 테트라히드로푸릴 및 데칼린으로부터 선택되며; 바람직하게는, 비-사이클릭기는 세리놀 골격 또는 디에탄올아민 골격으로부터 선택된다.

구체적인 특정 실시형태들에 있어서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 RNAi 작용제는 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 18, 표 19, 표 20, 표 21 및 표 23 중 어느 하나에 열거된 작용제의 그룹으로부터 선택되는 작용제이다. 이들 작용제는 리간드를 추가로 포함할 수 있다.

IV. 리간드에 컨쥬게이트된 iRNA

본 발명의 iRNA의 RNA의 다른 변형은 iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 섭취를 향상시키는 하나 이상의 리간드들, 모이어티들 또는 컨쥬게이트들을 RNA에 화학적으로 연결하는 것을 포함한다. 그러한 모이어티는 콜레스테롤 모이어티(Letsinger 등, Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), 콜산(Manoharan 등, Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), 티오에테르, 예컨대, 베릴-S-트리틸티올(Manoharan 등, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan 등, Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), 티오콜레스테롤(Oberhauser 등, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), 지방족 사슬, 예컨대, 도데칸디올 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, 예컨대, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-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(Manoharan 등, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), 팔미틸 모이어티(Mishra 등, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke 등, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937)와 같은 지질 모이어티들을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

일 실시형태에 있어서, 리간드는, 그것이 혼입되는 iRNA 작용제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 리간드는 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 신체의 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 영역에 대해, 그러한 리간드가 존재하지 않는 화학종과 비교하여, 향상된 친화성을 제공한다. 바람직한 리간드는 듀플렉스 핵산에서 듀플렉스 짝지음에 참여하지 않을 것이다.

리간드는 단백질(예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 리포단백질(LDL), 또는 글로불린); 탄수화물(예컨대, 덱스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로덱스트린, N-아세틸갈락토사민 또는 히알루론산); 또는 지질과 같은 자연 발생 물질을 포함할 수 있다. 리간드는 재조합 또는 합성 분자, 예를 들어, 합성 중합체, 예컨대, 합성 폴리아미노산일 수도 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리리신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락티드-코-글리콜리드) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예는: 폴리에틸렌이민, 폴리리신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민(peptidomimetic polyamine), 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파 헬리칼 펩티드를 포함한다.

리간드는 표적화기, 예컨대, 세포 또는 조직 표적 작용제, 예컨대, 렉틴, 글리코단백질, 지질 또는 단백질, 예컨대, 신장 세포와 같은 특정된 세포 유형과 결합하는 항체를 포함할 수도 있다. 표적화기는 갑상선 자극 호르몬, 멜라노트로핀, 렉틴, 글리코단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코스아민 다가 만노오스, 다가 푸코오스, 글리코실화 폴리아미노산, 다가 갈락토오스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 모방체일 수 있다.

리간드의 다른 예는 염료, 삽입성 작용제(예컨대, 아크리딘), 가교제(예컨대, 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 다환 방향족 탄화수소(예컨대, 페나진, 디히드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제(예컨대, EDTA), 친지방성 분자, 예컨대, 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디히드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스틱산,O3-(올레오일)리토콜산, O3-(올레오일)콜레닉산(cholenic acid), 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진)및 펩티드 컨쥬게이트(예컨대, 안테나페디아 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화 작용제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(예컨대, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사선표지 마커, 효소, 합텐(예컨대, 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예컨대, 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예컨대, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 컨쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.

리간드는 단백질, 예컨대, 글리코단백질, 또는 펩티드, 예컨대, 공-리간드에 대한 특정 친화도를 갖는 분자, 또는 항체, 예컨대, 간세포와 같은 특정 세포 유형과 결합하는 항체일 수 있다. 리간드는 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수도 있다. 이들은 비-펩티드성 화학종, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조인자, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노오스 또는 다가 푸코오스를 포함할 수도 있다. 리간드는 예를 들면, 리포다당류, p38 MAP 키나아제의 활성화제 또는 NF-κB의 활성화제일 수 있다.

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

일부 실시형태들에 있어서, 본원에 기술된 iRNA에 부착된 리간드는 약동학적 조절제(PK 조절제)로 작용한다. PK 조절제는 친지체, 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합제, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적인 PK 조절제는 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스핑고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 수많은 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 혈청 단백질과 결합하는 것으로 알려져 있어서, 짧은 올리고뉴클레오티드, 예컨대, 골격 내에서 복수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는, 약 5개 염기들, 10개 염기들, 15개 염기들 또는 20개 염기들의 올리고뉴클레오티드는 리간드로서(예컨대, PK 조절 리간드로서) 본 발명에 따른다. 또한, 혈청 성분(예컨대, 혈청 단백질)에 결합하는 압타머도 본원에 기술된 실시형태들에 있어서 PK 조절 리간드로서의 용도에 적합하다.

본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드는 (아래에 기술된) 결합 분자를 올리고뉴클레오티드로 부착하여 유래된 것과 같이 펜던트 반응 작용기를 지니는 올리고뉴클레오티드를 사용함으로써 합성될 수 있다. 이 반응성 올리고뉴클레오티드는 상업적으로 이용가능한 리간드, 다양한 보호기 중 어느 하나를 지니는 합성된 리간드 또는 이에 부착된 결합 모이어티를 갖는 리간드와 직접적으로 반응될 수 있다.

본 발명의 컨쥬게이트에 이용되는 올리고뉴클레오티드는 고체상 합성의 주지의 기술을 통해 용이하게 통상적으로 제조될 수 있다. 그러한 합성을 위한 장비는 예를 들면, Applied Biosystems(Foster City, Calif.)를 포함하는 몇몇 판매 회사에 의해 판매된다. 당업계에 알려진 그러한 합성을 위한 임의의 다른 수단은 추가적으로 또는 대안적으로 채용될 수 있다. 포스포로티오에이트 및 알킬화된 유도체와 같은 기타 올리고뉴클레오티드를 제조하는 유사한 기술을 이용하는 것도 알려져 있다.

본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드 및 리간드-분자 보유 서열-특이적 결합된 뉴클레오시드에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오시드는 표준 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 전구체 또는 결합 모이어티를 이미 보유하는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 컨쥬게이트 전구체, 리간드 분자를 이미 보유하는 리간드-뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드-컨쥬게이트 전구체 또는 비-뉴클레오시드 리간드-보유 빌딩 블록을 활용하는 적당한 DNA 합성기 상에 조립될 수 있다.

결합 모이어티를 이미 보유한 뉴클레오티드-컨쥬게이트 전구체를 이용하는 경우, 서열-특이적 결합된 뉴클레오시드의 합성이 통상적으로 완료된 후, 리간드 분자는 결합 모이어티와 반응하여 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 형성한다. 일부 실시형태들에 있어서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 결합된 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드 합성에 상업적으로 이용가능하며 통상적으로 이용되는 표준 포스포르아미디트 및 비-표준 포스포르아미디트에 더하여 리간드-뉴클레오시드 컨쥬게이트로부터 유래된 포스포르아미디트를 이용하는 자동화된 합성기에 의하여 합성된다.

A. 리간드 컨쥬게이트

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

지질계 리간드는 컨쥬게이트의 표적 조직으로의 결합을 억제, 예컨대, 제어하는데 이용될 수 있다. 예를 들면, HSA에 더 강하게 결합하는 지질 또는 지질계 리간드는 신장에 표적될 가능성이 적을 것이며, 따라서 신체로부터 제거될 가능성이 적을 것이다. HSA와 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질계 리간드는 신장에 컨쥬게이트를 표적으로 하는 데 이용될 수 있다.

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

다른 바람직한 실시형태에 있어서, 지질계 리간드는 컨쥬게이트가 바람직하게는 신장으로 분포되도록 HSA와 약하게 결합하거나 전혀 결합하지 않는다. 신장 세포에 표적으로 하는 기타 모이어티들은 지질계 리간드 대신에 또는 이에 더하여 이용될 수도 있다.

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

B. 세포 침투제

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

리간드는 펩티드 또는 펩티도미메틱(peptidomimetic)일 수 있다. 펩티도미메틱(본원에서 올리고펩티도미메틱이라고도 함)은 천연 펩티드와 유사한 정의된 3-차원 구조로 접힐 수 있는 분자이다. iRNA 작용제로의 펩티드 및 펩티도미메틱의 부착은 예를 들어, 세포 인식 및 흡수를 증진시킴으로써 iRNA의 약동학적 분포에 영향을 미칠 수 있다. 펩티드 또는 펩티도미메틱 모이어티는 길이가 약 5 내지 50개 아미노산들, 예컨대, 길이가 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개 아미노산들일 수 있다.

펩티드 또는 펩티도미메틱은 예를 들면, 세포 침투 펩티드, 양이온 펩티드, 양친매성 펩티드 또는 소수성 펩티드(예컨대, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속성 펩티드 또는 교차결합성 펩티드일 수 있다. 다른 대안에 있어서, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP(SEQ ID NO: 9)를 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예컨대, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 10))는 표적 모이어티일 수도 있다. 펩티드 모이어티는 세포막을 가로지르는 펩티드, 올리고뉴클레오티드 및 단백질을 포함하는 더 큰 극성 분자들을 운반할 수 있는 "전달" 펩티드일 수 있다. 예를 들면, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 11)) 및 드로소필라 안테나페디아 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 12)) 유래의 서열들은 전달 펩티드로서 기능할 수 있다는 것이 발견되었다. 펩티드 또는 펩티도미메틱은 파지-표시 라이브러리 또는 알갱이당-한 분자(one-bead-one) 화합물(OBOC) 조합 라이브러리로부터 동정된 펩티드와 같은 DNA의 임의적 서열에 의하여 인코딩될 수 있다(Lam 등., Nature, 354:82-84, 1991). 세포 표적화 목적을 위해 혼입된 단량체 단위를 통해 dsRNA 작용제에 테터링된 펩티드 또는 펩티도미메틱의 예는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드 또는 RGD 모방체이다. 펩티드 모이어티는 길이가 약 5개 아미노산들 내지 약 40개 아미노산들에 이를 수 있다. 펩티드 모이어티는 안정성을 증가시키거나 형태적 특성을 지시하는 것과 같은 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에 기술된 구조적 변형들 중 임의의 것이 활용될 수 있다.

본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 RGD 펩티드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 변형되어, 예컨대, 글리코실화 또는 메틸화되어 특정 조직(들)으로 표적화되는 것을 용이하게 할 수 있다. RGD-함유 펩티드 및 펩티도미메틱은 D-아미노산 및 합성 RGD 모방체를 포함할 수 있다. RGD에 더하여, 인테그린 리간드를 표적으로 하는 기타 모이어티들을 이용할 수 있다. 이 리간드의 바람직한 컨쥬게이트는 PECAM-1 또는 VEGF를 표적화으로 다.

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

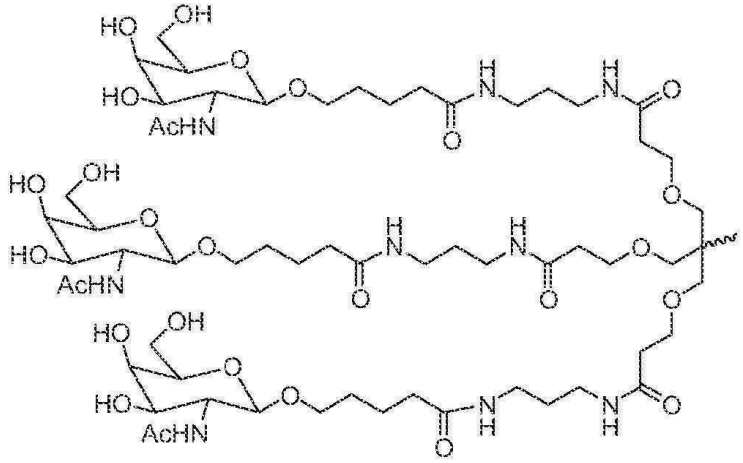
C. 탄수화물 컨쥬게이트

본 발명의 조성물 및 방법의 일부 실시형태들에 있어서, iRNA 올리고뉴클레오티드는 탄수화물을 추가로 포함한다. 탄수화물 컨쥬게이트된 iRNA는 본원에 기술된 바와 같이 생체내 치료용에 적합한 조성물뿐만 아니라 핵산의 생체 내 전달에 유리하다. 본원에 사용된 "탄수화물"은 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 (선형, 분지형 또는 환형일 수 있는) 적어도 6개의 탄소 원자들을 갖는 하나 이상의 단당류 단위들로 구성

된 탄수화물 그 자체인 화합물; 또는 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 (선형, 분지형 또는 환형일 수 있는) 적어도 6개의 탄소 원자들을 각각 갖는 하나 이상의 단당류 단위들로 구성된 탄수화물 모이어티를 그 일부로서 갖는 화합물을 지칭한다. 대표적인 탄수화물로는 당(약 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 단당류 단위를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류 및 올리고당류) 및, 전분, 글리코겐, 셀룰로오스 및 다당류 검과 같은 다당류가 포함된다. 구체적인 단당류로는 C5 및 그 이상(예컨대, C5, C6, C7 또는 C8) 당이 포함되며; 이당류 및 삼당류로는 2 또는 3개의 단당류 단위들을 갖는 당(예컨대, C5, C6, C7 또는 C8)이 포함된다.

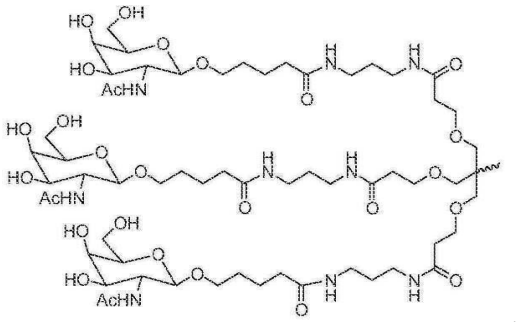
일 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 이용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 단당류이다. 일 실시형태에 있어서, 단당류는 하기와 같은 N-아세틸갈락토사민이다:

[화학식 II]



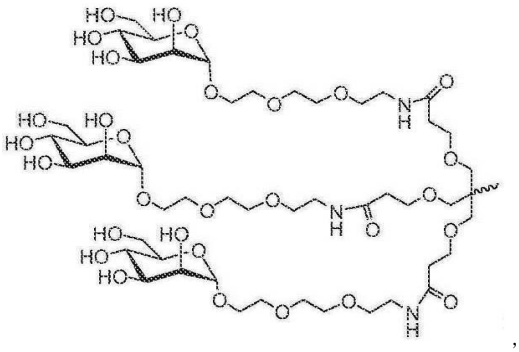
다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 이용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[화학식 II]



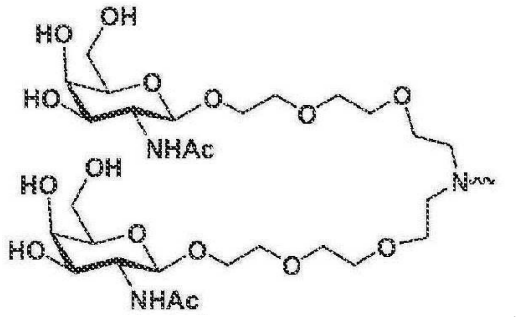
,

[화학식 III]

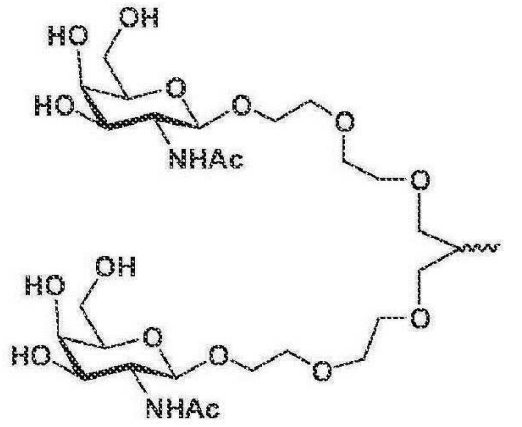


,

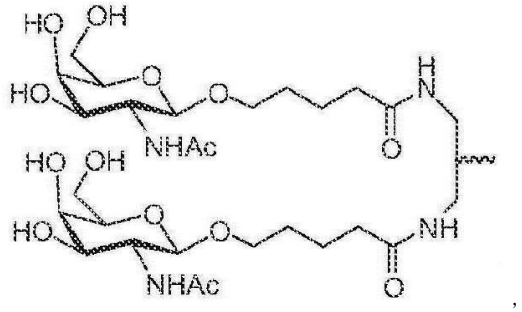
[화학식 IV]



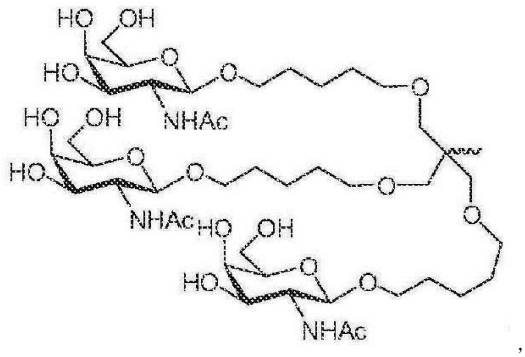
[화학식 V]



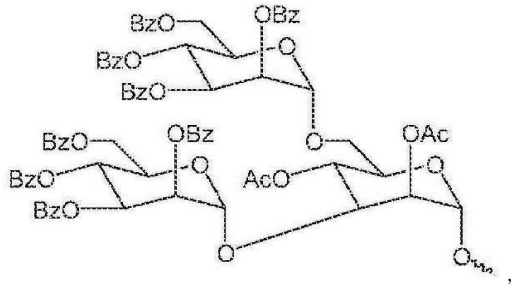
[화학식 VI]



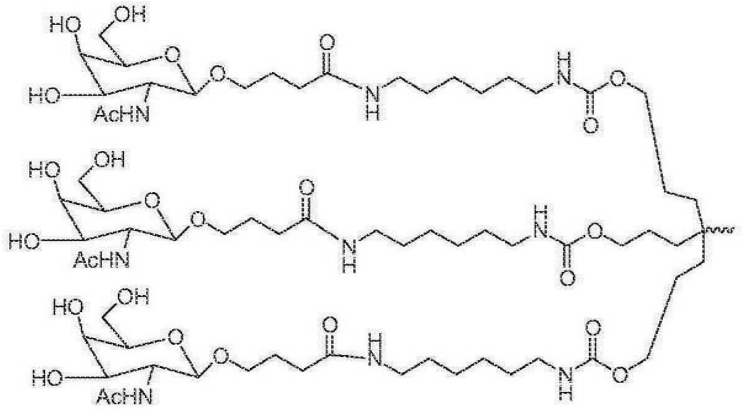
[화학식 VII]



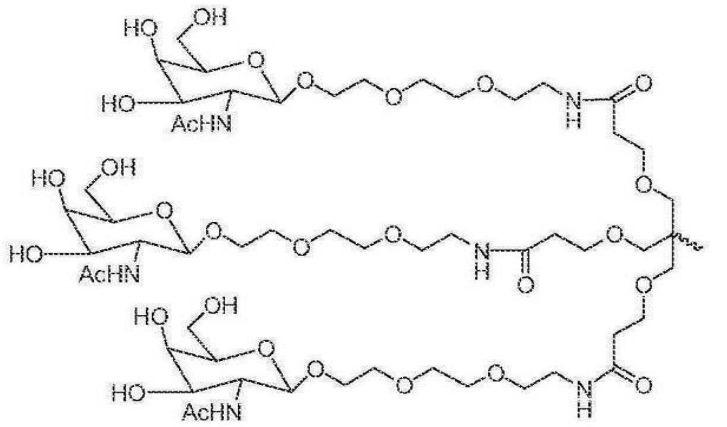
[화학식 VIII]



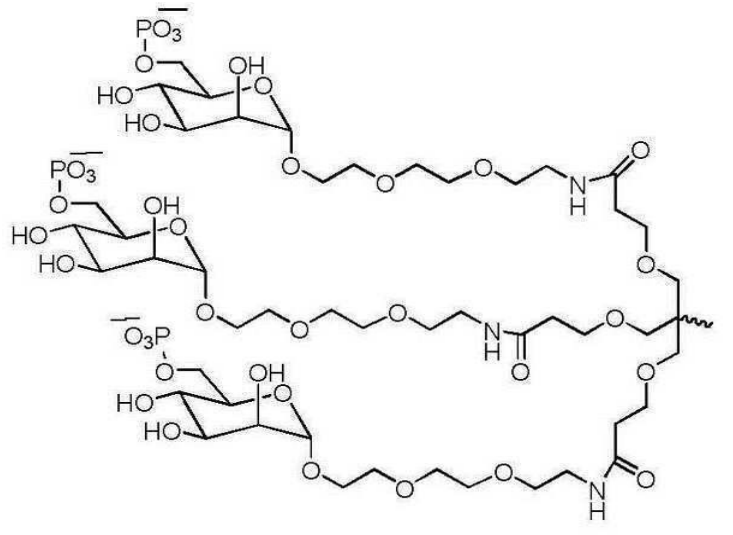
[화학식 IX]



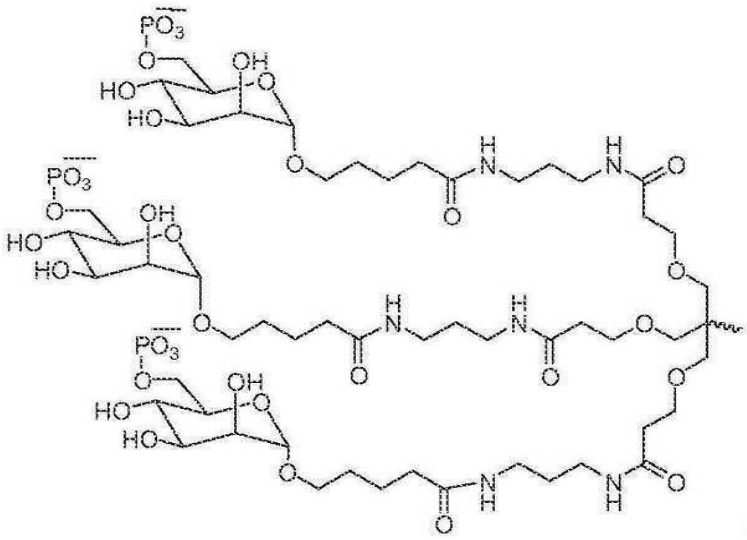
[화학식 X]



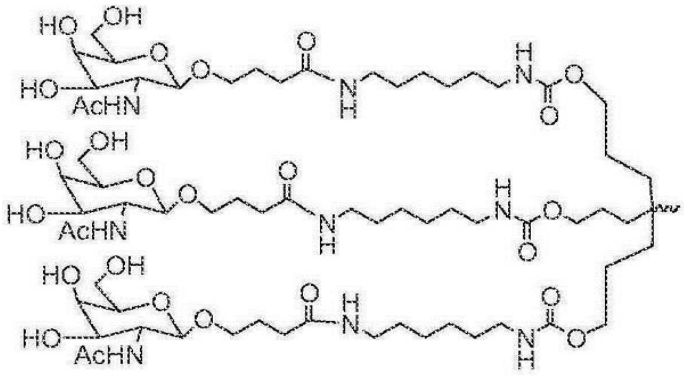
[화학식 XI]



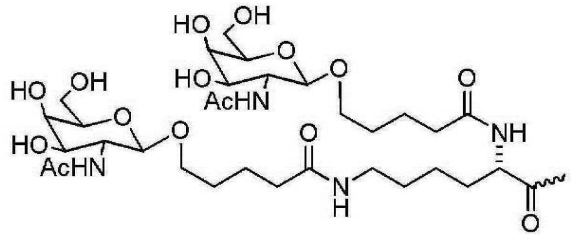
[화학식 XII]



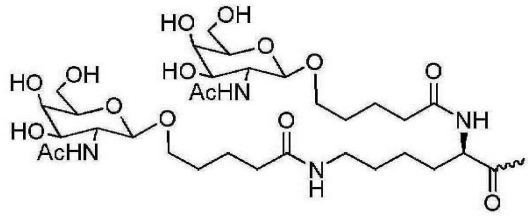
[화학식 XIII]



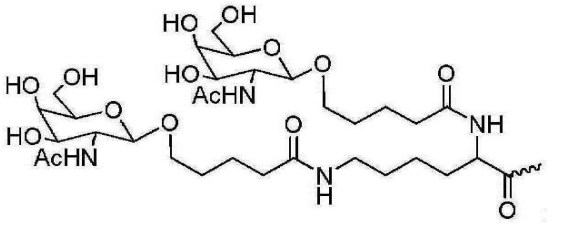
[화학식 XIV]



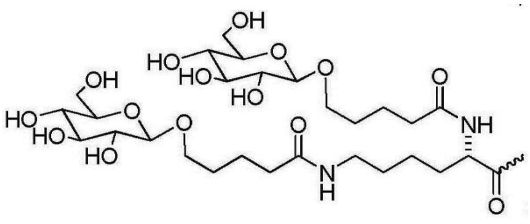
[화학식 XV]



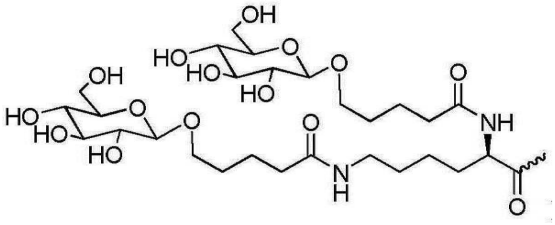
[화학식 XVI]



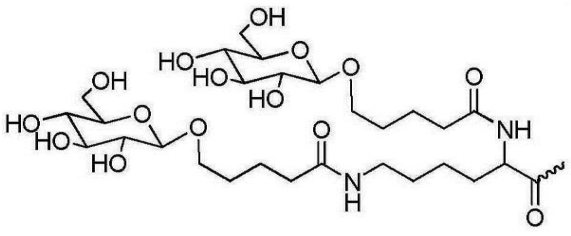
[화학식 XVII]



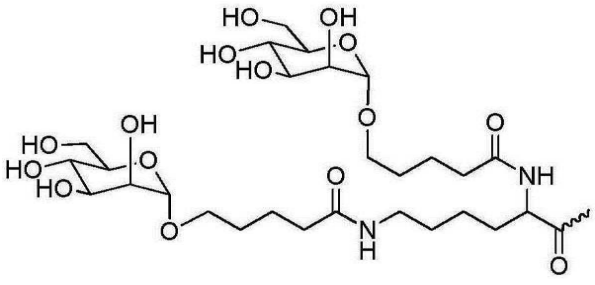
[화학식 XVIII]



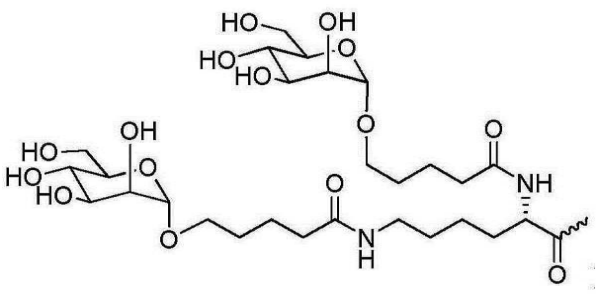
[화학식 XIX]



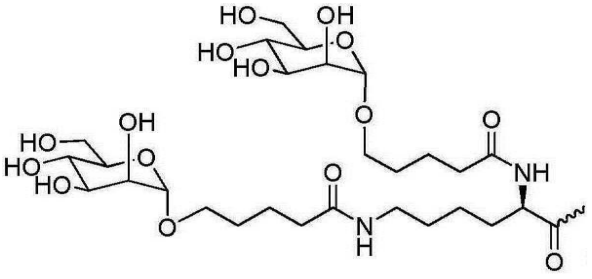
[화학식 XX]



[화학식 XXI]

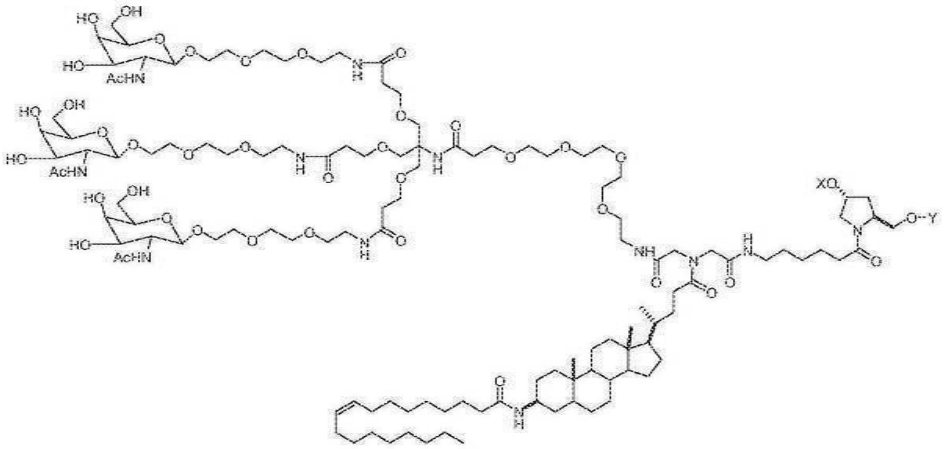


[화학식 XXII]



본원에 기술된 실시형태들에 이용하기 위한 다른 대표적인 탄수화물 컨쥬게이트는 다음을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다:

[화학식 XXIII]



X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 나머지 하나는 수소이다.

일부 실시형태들에 있어서, 탄수화물 컨쥬게이트는 PK 조절제 및/또는 세포 침투 펩티드와 같지만, 이들에 한정되는 않은, 상술한 바와 같은 하나 이상의 추가적인 리간드들을 추가로 포함한다.

D. 링커

일부 실시형태들에 있어서, 본원에 기술된 컨쥬게이트 또는 리간드는 절단될 수 있거나 절단될 수 없는 다양한 링커로 iRNA 올리고뉴클레오티드에 부착될 수 있다.

"링커" 또는 "연결기"라는 용어는 화합물의 두 부분들을 연결하는, 예컨대, 화합물의 두 부분들을 공유적으로 부착하는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 통상적으로 직접 결합, 또는 원자, 예를 들어, 산소 또는 황, 단위, 예를 들어, NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH, 또는 원자의 사슬, 예컨대 비제한적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알키닐, 알케닐헤테로사이클릴알킬, 알케닐헤테로사이클릴알케닐, 알케닐헤테로사이클릴알키닐, 알키닐헤테로사이클릴알킬, 알키닐헤테로사이클릴알케닐, 알키닐헤테로사이클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 알키닐헤테로아릴을 포함하며, 하나 이상의 메틸렌들은 O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭에 의하여 중단되거나 종결될 수 있으며; R8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다. 일 실시형태에 있어서, 링커는 약 1 내지 24개 원자들, 2 내지 24개, 3 내지 24개, 4 내지 24개, 5 내지 24개, 6 내지 24개, 6 내지

18개, 7 내지 18개, 8 내지 18개 원자들, 7 내지 17개, 8 내지 17개, 6 내지 16개, 7 내지 16개 또는 8 내지 16개 원자들이다.

절단가능한 연결기는 세포 밖에서는 충분히 안정한 것이지만, 표적 세포로 들어오면 절단되어 링커가 결합시키는 2개 부분들을 방출하는 것이다. 바람직한 실시형태에 있어서, 절단가능한 연결기는 피검자의 혈액 내 또는 (예컨대, 혈액 또는 혈청 내에서 발견되는 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는) 제2 기준 조건 하에서보다 표적 세포 내 또는 (예컨대, 세포내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는) 제1 기준 조건 하에서 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 이상 또는 적어도 약 100배 더 빠르게 절단된다.

절단가능한 연결기는 절단 작용제, 예컨대, pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단 작용제는 혈청 또는 혈액 내에서 보다 세포 내에서 더 우세하거나 더 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 그러한 분해 작용제의 예로는: 예컨대, 환원에 의하여 산화환원 절단가능한 연결기를 분해시킬 수 있는, 세포내에 존재하는 메르캅탄과 같은 산화 또는 환원 효소 또는 환원제를 비롯하여, 특정 기질에 대하여 선택되거나 기질 특이성이 없는 산화환원 작용제; 에스테라아제; 산성 환경을 발생시킬 수 있는 엔도솜 또는 작용제, 예컨대, 5 이하의 pH를 일으키는 엔도솜 또는 작용제; 일반적인 산으로 작용함으로써 산 절단가능한 연결기를 혼성화하거나 분해시킬 수 있는 효소, (기질 특이적일 수 있는) 펩티다아제 및 포스파타아제를 포함한다.

디설파이드 결합과 같은 절단가능한 연결기는 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4인 반면에, 평균 세포내 pH는 이보다 약간 더 낮은 약 7.1 내지 7.3에 이른다. 엔도솜은 5.5 내지 6.0의 범위에 이르는 더 산성인 pH를 가지며, 리소좀은 5.0 근처의 좀 더 산성인 pH를 갖는다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단되는 절단가능한 연결기를 가짐으로써, 세포 내부의 리간드로부터 또는 세포의 원하는 구획으로 양이온성 지질을 방출하게 된다.

링커는 특정 효소에 의하여 절단될 수 있는 절단가능한 연결기를 포함할 수 있다. 링커내로 포함되는 절단가능한 연결기의 유형은 표적화되는 세포에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 간-표적화 리간드는 에스테르기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간 세포는 에스테라아제가 풍부하며, 따라서, 링커는 에스테라아제가 풍부하지 않은 세포 유형 내에서보다 간 세포 내에서 더 효율적으로 절단될 것이다. 에스테라아제가 풍부한 기타 세포-유형은 폐, 신장 피질 및 고환의 세포를 포함한다.

펩티드 결합을 포함하는 링커는 간 세포 및 윤활막세포와 같이, 펩티다아제가 풍부한 세포 유형을 표적으로 하는 경우에 이용될 수 있다.

일반적으로, 절단가능한 연결기 후보의 적합성은 후보 연결기를 절단하는 분해 작용제(또는 조건)의 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한, 절단가능한 연결기 후보에 대하여 혈액 내에서 또는 기타 비표적 조직과 접촉하는 경우에 절단에 저항하는 능력을 시험하는 것도 바람직할 것이다. 따라서, 표적 세포 내에서 절단을 나타내도록 선택되는 제1 조건과 기타 조직 또는 생물학적 유체, 예컨대, 혈액 또는 혈청 내에서 절단을 나타내도록 선택되는 제2 조건 사이의 절단에 대한 상대적 민감도를 결정할 수 있다. 평가는 무세포 시스템, 세포 내, 세포 배양 내, 기관 또는 조직 배양 내, 또는 전체 동물 내에서 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건에서 초기 평가를 실시하고 전체 동물에서 추가의 평가에 의하여 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 유용한 후보 화합물은 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건)에서 혈액 또는 혈청(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건)과 비교하여 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 빨리 절단된다.

i. 산화환원 절단가능한 연결기

일 실시형태에 있어서, 절단가능한 연결기는 산화 또는 환원시에 절단되는 산화환원 절단가능한 연결기이다. 환원적으로 절단가능한 연결기의 일 예는 디설파이드 연결기(-S-S-)이다. 절단가능한 연결기 후보가 적당한 "환원적으로 절단가능한 연결기"인지 여부 또는 예를 들면, 특정 iRNA 모이어티 및 특정 표적화 작용제와 함께 사용하기 위해 적당한지 여부를 결정하기 위하여, 본원에 기술된 방법을 살펴볼 수 있다. 예를 들면, 후보는 세포, 예컨대, 표적 세포 내에서 관찰될 수 있는 절단 속도를 모방하는, 당업계에 알려진 시약을 이용한 기타 환원제, 또는 디티오트레이톨(DTT)과의 인큐베이션에 의하여 평가될 수 있다. 후보는 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택된 조건 하에서 평가될 수도 있다. 하나의 실시형태에 있어서, 후보 화합물은 혈액 내에서 최대 약 10% 절단된다. 다른 실시형태들에 있어서, 유용한 후보 화합물은 혈액 (또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하)에서와 비교하여 세포 내 (또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 빨리 분해된다. 후보 화합물의 절단 속도는 세포

내 매질을 모방하도록 선택된 조건 하에서 그리고 세포외 매질을 모방하도록 선택된 조건과 비교하여 표준 효소 역동학 분석법을 이용하여 결정될 수 있다.

ii. 포스페이트계 절단가능한 연결기

다른 실시형태에 있어서, 절단가능한 링커는 포스페이트계 절단가능한 연결기를 포함한다. 포스페이트계 절단가능한 연결기는 포스페이트기를 분해시키거나 혼성화하는 작용제에 의하여 절단된다. 세포 내에서 포스페이트기를 절단하는 작용제의 일 예는 세포 내에서 포스파타아제와 같은 효소이다. 포스페이트계 연결기의 예는 -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, 및 -O-P(S)(Rk)-S이다. 바람직한 실시형태들은 -OP(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -OP(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O-, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, -O-P(S)(H)-S-이다. 바람직한 일 실시형태는 -O-P(O)(OH)-O-이다. 이들 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

iii. 산 절단가능한 연결기

다른 실시형태에 있어서, 절단가능한 링커는 산 절단가능한 연결기를 포함한다. 산 절단가능한 연결기는 산 조건 하에서 절단되는 연결기이다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 산 절단가능한 연결기는 약 6.5 이하(예컨대, 약 6.0, 5.75, 5.5, 5.25, 5.0 이하)의 pH를 갖는 산성 환경에서나 또는 일반적인 산으로 작용할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의하여 절단된다. 세포 내에서, 엔도솜 및 리소좀과 같은 특이적인 낮은 pH 세포 기관은 산 절단가능한 연결기에 대하여 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단가능한 연결기의 예로는 히드라존, 에스테르 및 아미노산의 에스테르를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 산 절단가능한 기는 일반식 -C=NN-, C(O)O, 또는 -OC(O)을 가질 수 있다. 바람직한 일 실시형태는 에스테르(알콕시기)의 산소에 부착된 탄소가 아릴기, 치환된 알킬기 또는 디메틸 펜틸 또는 t-부틸과 같은 삼차 알킬기인 경우이다. 이들 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

iv. 에스테르계 연결기

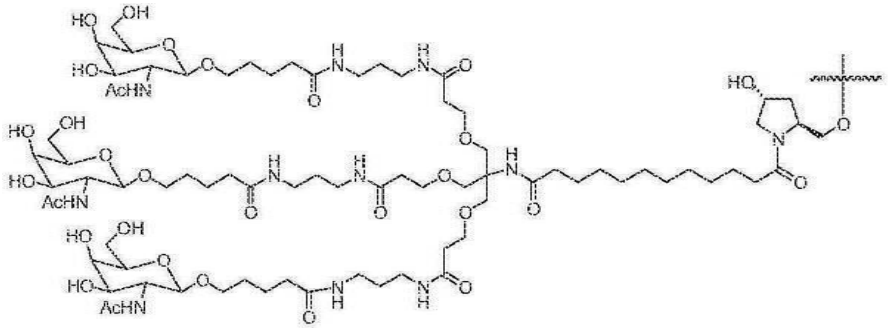
다른 실시형태에 있어서, 절단가능한 링커는 에스테르계 절단가능한 연결기를 포함한다. 에스테르계 절단가능한 연결기는 세포 내에서 에스테라아제 및 아미다아제와 같은 효소에 의하여 절단된다. 에스테르계 절단가능한 연결기의 예로는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기의 에스테르를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 에스테르 절단가능한 기는 일반식 -C(O)O-, 또는 -OC(O)-을 갖는다. 이들 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

v. 펩티드계 절단기

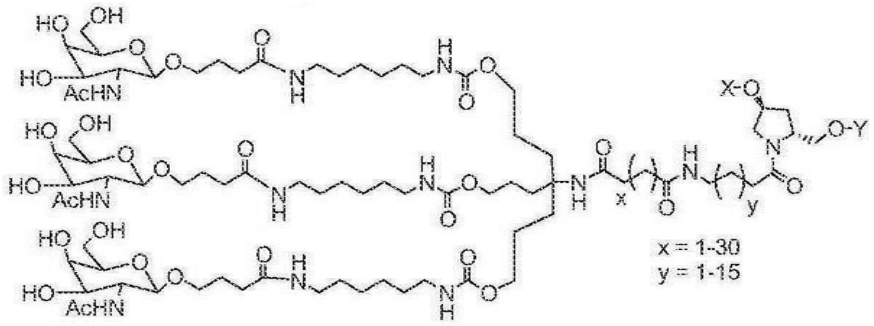
또 다른 실시형태에 있어서, 절단가능한 링커는 펩티드계 절단가능한 연결기를 포함한다. 펩티드계 절단가능한 연결기는 세포 내에서 펩티다아제 및 프로테아제와 같은 효소에 의하여 절단된다. 펩티드계 절단가능한 연결기는 아미노산들 사이에서 형성되어 올리고펩티드(예컨대, 디펩티드, 트리펩티드 등) 및 폴리펩티드를 생성하는 펩티드 결합이다. 펩티드계 절단가능한 기는 아미드기(-C(O)NH-)를 포함하지 않는다. 아미드기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에서 형성될 수 있다. 펩티드 결합은 아미노산 사이에서 형성되어 펩티드 및 단백질을 생성하는 아미드 결합의 특별한 유형이다. 펩티드계 절단기는 일반적으로 아미노산들 사이에서 형성되어 펩티드 및 단백질을 생성하는 펩티드 결합(즉, 아미드 결합)에 한정되고 전체 아미드 작용기를 포함하지 않는다. 펩티드계 절단가능한 연결기는 일반식 -NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-를 가지며, 여기서 RA 및 RB는 2개의 인접한 아미노산들의 R 기들이다. 이들 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

일 실시형태에 있어서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 컨쥬게이트된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커와의 iRNA 탄수화물 컨쥬게이트의 비한정 예로는 다음이 포함되지만, 여기에 한정되지 않는다:

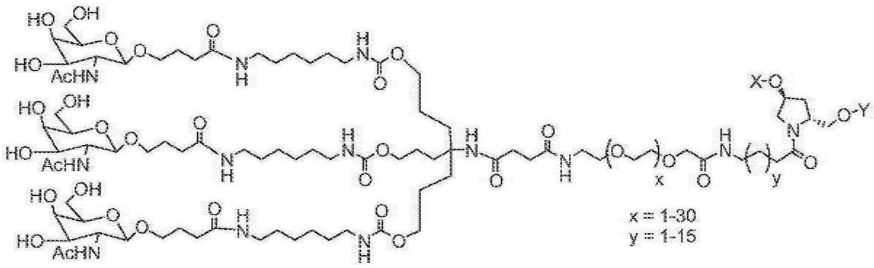
[화학식 XXIV]



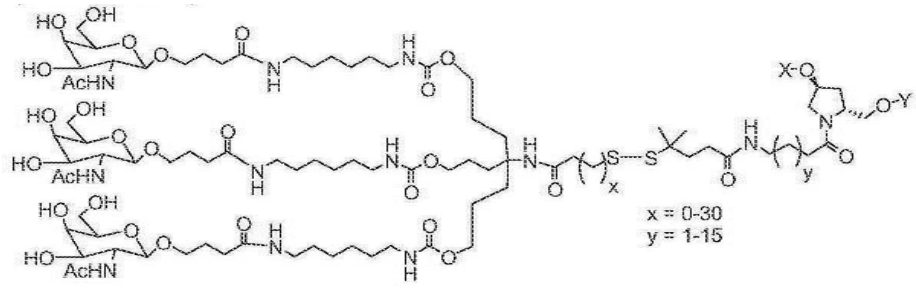
[화학식 XXV]



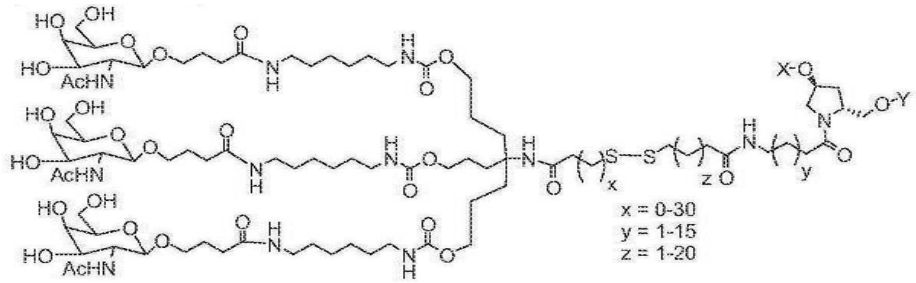
[화학식 XXVI]



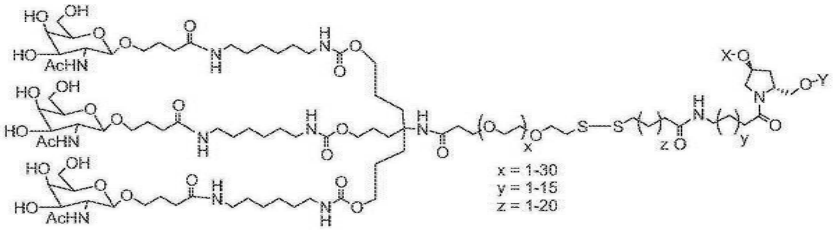
[화학식 XXVII]



[화학식 XXVIII]

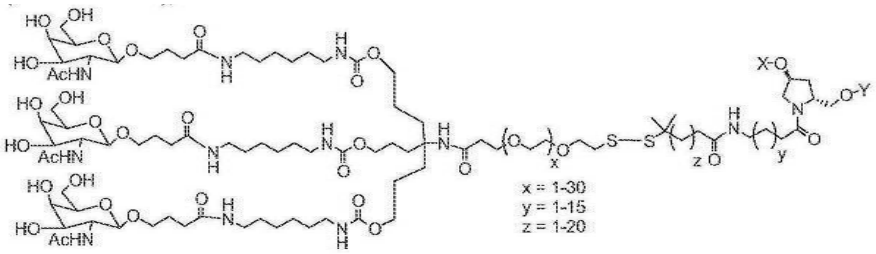


[화학식 XXIX]



및

[화학식 XXX]

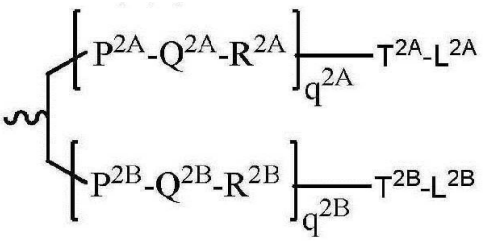


X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 나머지 하나는 수소이다.

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

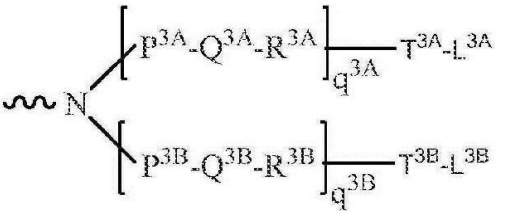
일 실시형태에 있어서, 본 발명의 dsRNA는 화학식 (XXXI) 내지 (XXXIV) 중 어느 하나에 나타낸 구조의 그룹으로부터 선택된 2가 또는 3가 분지형 링커에 컨쥬게이트된다:

[화학식 XXXI]



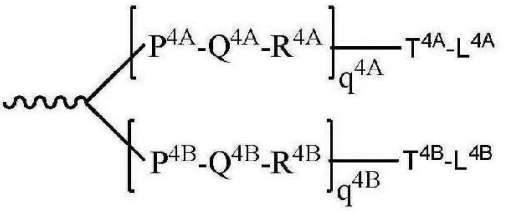
,

[화학식 XXXII]



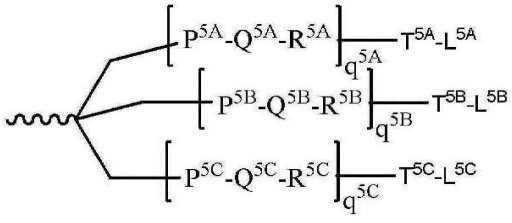
,

[화학식 XXXIII]



, 또는

[화학식 XXIV]



;

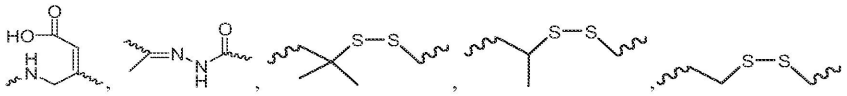
상기 식에서,

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

P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}는 각각 독립적으로 각각의 경우 부재이거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH 또는 CH_2O이고;

Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}는 각각 독립적으로 각각의 경우 부재이거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R"), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 또는 종결될 수 있으며;

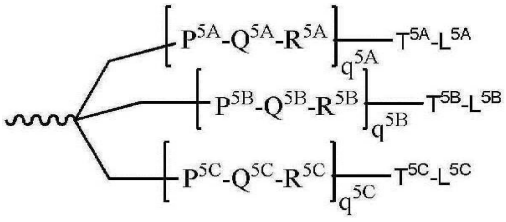
R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}는 각각 독립적으로 각각의 경우 부재이거나, NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, -C(O)-$CH(R^a)$-NH-, CO, CH=N-O,



또는 헤테로사이클릴이며;

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

[화학식 XXXV]



상기 식에서,

L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 단당류, 예를 들어, GalNAc 유도체를 나타낸다.

GalNAc 유도체를 컨쥬게이트시키는 적절한 2가 및 3가 분지형 링커 기의 예에는 상기에서 식 II, VII, XI, X 및 XIII으로 인용된 구조들이 포함되지만, 여기에 한정되지 않는다.

RNA 컨쥬게이트의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 미국 특허 번호 4,828,979; 4,948,882; 5,218,105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717, 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,245,022; 5,254,469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317,098; 5,371,241, 5,391,723; 5,416,203, 5,451,463; 5,510,475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574,142; 5,585,481; 5,587,371;

5,595,726; 5,597,696; 5,599,923; 5,599,928 및 5,688,941; 6,294,664; 6,320,017; 6,576,752; 6,783,931; 6,900,297; 7,037,646; 8,106,022호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

주어진 화합물 내의 모든 위치들이 균일하게 변형되는 것은 필요하지 않으며, 사실상 상기 언급된 변형들 중 하나를 초과하는 것이 단일 화합물 내 또는 심지어 iRNA 내의 단일 뉴클레오시드에 포함될 수 있다. 본 발명은 키메릭 화합물인 iRNA 화합물도 포함한다.

본 발명의 맥락에 있어서 "키메릭" iRNA 화합물 또는 "키메라"는 각각이 적어도 하나의 단량체 단위, 즉, dsRNA 화합물의 경우 뉴클레오티드로 구성된 둘 이상의 화학적으로 별개인 영역들을 포함하는 iRNA 화합물, 바람직하게는, dsRNA이다. 이들 iRNA는 통상적으로 적어도 하나의 영역을 포함하며, 여기서, RNA는 변형되어 iRNA 상에 뉴클레아제 분해에 대한 증가된 내성, 증가된 세포 섭취 및/또는 표적 핵산에 대해 증가된 결합 친화성을 부여한다. iRNA의 추가적인 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 혼성물을 절단할 수 있는 효소에 대한 기질로 작용할 수 있다. 예를 들면, RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. 그러므로, RNase H의 활성화로 인해 RNA 표적의 절단이 일어나서, 유전자 발현의 iRNA 억제의 효율을 현저히 향상시킨다. 결과적으로, 동일한 표적 영역에 혼성화하는 포스포로티오에이트 데옥시 dsRNA와 비교하여, 키메릭 dsRNA가 이용되는 경우 더 짧은 iRNA로 유사한 결과를 종종 얻을 수 있다. RNA 표적의 절단은 겔 전기영동 및 필요하면, 당업계에 알려진 연관된 핵산 혼성화 기법에 의하여 통상적으로 검출될 수 있다.

특정한 경우에 있어서, iRNA의 RNA는 비-리간드 기에 의해 변형될 수 있다. iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키기 위해 수많은 비-리간드 분자들이 iRNA에 컨쥬게이트되었으며, 그러한 컨쥬게이션을 수행하기 위한 절차는 과학 문헌에서 이용가능하다. 그러한 비-리간드 모이어티들은 콜레스테롤(Kubo, T. 등, Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1): 54-61; Letsinger 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553), 콜산(Manoharan 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053), 티오에테르, 예컨대, 헥실-S-트리틸티올(Manoharan 등, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan 등, Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765), 티오콜레스테롤(Oberhauser 등, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533), 지방족 사슬, 예컨대, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(Saison-Behmoaras 등, EMBO J., 1991, 10:111; Kabanov 등, FEBS Lett., 1990, 259:327; Svinarchuk 등, Biochimie, 1993, 75:49), 인지질, 예컨대, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(Manoharan 등, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea 등, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan 등, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan 등, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), 팔미틸 모이어티(Mishra 등, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke 등, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923)와 같은 지질 모이어티들을 포함한다. 그러한 RNA 컨쥬게이트의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 상기에 열거되어 있다. 통상적인 컨쥬게이션 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치들에서 아미노링커를 보유하는 RNA의 합성을 포함한다. 이후 아미노기는 적절한 커플링 시약 또는 활성화 시약을 이용하여 컨쥬게이트되는 분자와 반응된다. 컨쥬게이션 반응은 고체 지지체에 여전히 결합된 RNA 또는 RNA의 절단 후에 용액 상(phase)에서 수행될 수 있다. HPLC에 의한 RNA 컨쥬게이트의 정제는 통상적으로 순수한 컨쥬게이트를 제공한다.

IV. 본 발명의 iRNA의 전달

본 발명의 iRNA의 세포, 예컨대, 인간 피검자와 같은 피검자(예컨대, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자와 같이 이를 필요로 하는 피검자) 내의 세포로의 전달은 수많은 상이한 방법으로 달성될 수 있다. 예를 들면, 전달은 세포를 본 발명의 iRNA와 시험관 내 또는 생체 내에서 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 생체 내 전달은 iRNA, 예컨대, dsRNA를 포함하는 조성물을 피검자에게 투여함으로써 직접적으로 수행될 수도 있다. 대안적으로, 생체 내 전달은 iRNA를 인코딩하고 그의 발현을 지시하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 간접적으로 수행될 수 있다. 그러한 대안은 하기에서 더 토의된다.

일반적으로, (시험관 내 또는 생체 내에서) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법은 본 발명의 iRNA와의 이용을 위해 적합하게 할 수 있다(예컨대, 본원에서 그 전체가 참조로 포함되어 있는, Akhtar S. and Julian RL., (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 및 WO94/02595 참조). 생체 내 전달을 위해, iRNA 분자를 전달하기 위해 고려하는 인자는 예를 들면, 전달된 분자의 생물학적 안정성, 비-특이적 효과의 방지 및 표적 조직 내에서 전달된 분자의 축적을 포함한다. iRNA의 비-특이적인 효과는 예를 들면, 조직으로의 직접 주사 또는 이식에 의해 또는 제제를 국소적으로 투여함으로써 국소 투여에 의하여 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 작용제의 국소 농도를 최대화하고, 다르게는 작용제에 의하여 해를 입을 수 있거나 작용제를 분해할 수 있는 전신

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

A. 본 발명의 벡터 인코딩된 iRNA

C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA는 DNA 또는 RNA 벡터로 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(예컨대, Couture, A, 등, *TIG.* (1996), **12**:5-10; Skillern, A., 등, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/22113호, Conrad, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/22114호, 및 Conrad, 미국 특허 번호 6,054,299호 참조). 발현은 이용된 특이적인 컨스트럭트(construct) 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라 일시적(수시간 내지 수주) 또는 지속적(수주 내지 수개월 이상)일 수 있다. 그러한 이식 유전자는 통합 또는 비-통합 벡터일 수 있는 선형 컨스트럭트, 원형 플라스미드, 또는 바이러스성 벡터로 도입될 수 있다. 이식 유전자는 염색체외 플라스미드로서 유전될 수 있도록 구성될 수도 있다(Gassmann 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

iRNA의 개별 가닥 또는 가닥들은 발현 벡터 상의 프로모터로부터 전사될 수 있다. 2개의 개별 가닥들이 발현되어 예를 들면, dsRNA를 발생시킬 경우, 2개의 개별 발현 벡터는 표적 세포로 (예컨대, 전달감염(transfection) 또는 감염에 의하여) 공-도입(co-introduced)될 수 있다. 대안적으로, dsRNA의 각각의 개별 가닥은 둘 모두가

동일한 발현 플라스미드 상에 위치되어 있는 프로모터들에 의하여 전사될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA는 링커 폴리뉴클레오티드 서열에 의하여 합쳐진 역반복(inverted repeat) 폴리뉴클레오티드로 발현되어 dsRNA는 줄기 및 루프 구조를 갖는다.

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

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

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

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

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

iRNA를 인코딩하는 핵산 서열들을 포함하는 바이러스성 벡터를 이용할 수 있다. 예를 들면, 레트로바이러스성 벡터를 이용할 수 있다(Miller 등, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993) 참조). 그러한 레트로바이러스성 벡터는 바이러스성 게놈의 올바른 패키징 및 숙주 세포 DNA로의 통합에 필요한 구성요소들을 포함한다. iRNA를 인코딩하는 핵산 서열들은 환자에로의 핵산의 전달을 용이하게 하는 하나 이상의 벡터로 클로닝된다. 레트로바이러스성 벡터에 대한 더 상세한 사항은 예를 들면, 줄기 세포를 화학요법에 더 내성이 있게 하기 위하여 조혈 줄기 세포로 mdr1 유전자를 전달하는 레트로바이러스성 벡터의 사용을 기술하는 Boesen 등, Biotherapy 6:291-302 (1994)에서 찾을 수 있다. 유전자 요법에서 레트로바이러스성 벡터의 사용을 예시하는 기타 참조문헌은 다음과 같다: Clowes 등, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem 등, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); 및 Grossman and Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). 사용이 고려되는 렌티바이러스성 벡터는 예를 들면, 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,143,520호; 5,665,557호; 및 5,981,276호에 기술된 HIV계 벡터를 포함한다.

아데노바이러스는 본 발명의 iRNA의 전달에 사용이 고려되기도 한다. 아데노바이러스는 예컨대, 유전자를 호흡

성 상피(respiratory epithelia)에 전달하기에 특히 매력적인 운반체이다. 아데노바이러스는 호흡성 상피를 자연적으로 감염시키는데, 여기서 아데노바이러스는 가벼운 질병을 유발한다. 아데노바이러스계 전달 시스템에 대한 기타 표적은 간, 중추 신경계, 내피 세포 및 근육이다. 아데노바이러스는 비분할 세포를 감염시킬 수 있는 장점을 갖는다. Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993)은 아데노바이러스계 유전자 요법의 리뷰를 제시한다. Bout 등, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994)은 레서스 원숭이의 호흡성 상피에 유전자를 전달하는 아데노바이러스 벡터의 사용을 보여주었다. 유전자 요법에서 아데노바이러스의 사용의 다른 경우는 Rosenfeld 등, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld 등, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli 등, *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993); PCT 출원 공개번호 WO94/12649; 및 Wang 등, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995)에서 찾을 수 있다. 본 발명에 특징된 iRNA를 발현하기 위한 적당한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터를 구성하는 방법 및 벡터를 표적 세포로 전달하는 방법은 Xia H 등 (2002), *Nat. Biotech.* 20:1006-1010에 기술되어 있다.

아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터는 본 발명의 iRNA을 전달하는데 이용될 수도 있다(Walsh 등, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993); 미국 특허 번호 제5,436,146호). 일 실시형태에 있어서, iRNA는 예를 들면, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터를 갖는 재조합 AAV 벡터로부터 유래한 2개의 분리된 상보적인 단일-가닥 RNA 분자로 발현될 수 있다. 본 발명에서 특징된 dsRNA를 발현하는데 적당한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터를 구성하는 방법 및 벡터를 표적 세포로 전달하는 방법은 그 전체 개시가 본원에 참조로 포함되어 있는, Samulski R 등 (1987), J. Virol. 61: 3096-3101; Fisher K J 등 (1996), J. Virol, 70: 520-532; Samulski R 등 (1989), J. Virol. 63: 3822-3826; 미국 특허 번호 5,252,479호; 미국 특허 번호 5,139,941호; 국제 특허 출원 번호 WO 94/13788호; 및 국제 특허 출원 번호 WO 93/24641호에 기술되어 있다.

본 발명의 iRNA 전달에 적당한 다른 바이러스성 벡터는 우두 바이러스와 같은 수두 바이러스, 예를 들면, 변형된 바이러스 앙카라(MVA) 또는 NYVAC와 같은 약독화된 우두, 계두 또는 카나리아 수두와 같은 조류두이다.

바이러스성 벡터의 친화성(tropism)은 벡터를 다른 바이러스로부터 유래한 외피 단백질(envelope protein) 또는 다른 표면 항원으로 슈도타이핑(pseudotyping)하거나 적절히, 상이한 바이러스성 캡시드 단백질(viral capsid protein)을 치환함으로써 변형될 수 있다. 예를 들면, 렌티바이러스성 벡터는 수포성 구내염 바이러스(VSV), 광견병, 에볼라, 모콜라 등으로부터 유래한 표면 단백질로 슈도타이프될 수 있다. AAV 벡터는 벡터를 상이한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하도록 조작(engineering)함으로써 상이한 세포를 표적하도록 할 수 있으며; 예컨대, 그 전체 개시가 본원에 참조로 포함되어 있는 Rabinowitz J E 등. (2002), *J Virol* 76:791-801을 참조한다.

벡터의 약학적 제제는 허용 가능한 희석제 내에서 벡터를 포함할 수 있거나, 유전자 전달 운반체가 심어져 있는 서방성 매트릭스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 완전한 유전자 전달 벡터가 재조합 세포, 예컨대, 레트로바이러스성 벡터로부터 손상되지 않고 생성될 수 있는 경우에, 약학적 제제는 유전자 전달 시스템을 생성하는 하나 이상의 세포들을 포함할 수 있다.

V. 본 발명의 약학적 조성물

본 발명은 본 발명의 iRNA를 포함하는 약학적 조성물 및 제형도 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기술된 바와 같은 iRNA 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

"약학적으로 허용 가능한"이라는 어구는 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 합당한 이득/위험율에 상응하는, 인간 피검자 및 동물 피검자의 조직과 접촉하는 용도에 적당한, 그러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭하는 것으로 본원에서 채용된다.

본원에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 담체"라는 어구는 피검자가 신체의 일 기관 또는 부분으로부터 신체의 다른 기관 또는 부분으로 화합물을 전하거나 수송하는데 연루되는, 액체 또는 고체 충진제, 희석제, 부형제, 제조 보조물(예컨대, 윤활제, 활석 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트 또는 스테아르산) 또는 용매 캡슐화 물질과 같은 약학적으로-허용 가능한 물질, 조성물 또는 운반체를 의미한다. 각각의 담체는 제형의 기타 성분과 양립할 수 있으며 치료받는 피검자에게 해가 되지 않는 의미에서 "허용 가능"하여야 한다. 약학적으로-허용 가능한 담체로 작용할 수 있는 물질들의 일부 예는 (1) 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당류; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분류; (3) 셀룰로오스, 및 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 에틸 셀룰로오스 및 아세트산 셀룰로오스와 같은 그 유도체들; (4) 분말 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 마그네슘 스테아레이트, 라우릴 황산 나트륨 및 활석과 같은 윤활제; (8) 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; (9) 낙화생유, 목화씨유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글

리콜류; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올류; (12) 올레산 에틸 및 라우르산 에틸과 같은 에스테르류; (13) 아가; (14) 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열원 제거수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르류, 폴리카보네이트류 및/또는 폴리안하이드라이드류; (22) 폴리펩티드 및 아미노산과 같은 부피 조정제, (23) 혈청 성분, 예를 들어, 혈청 알부민 HDL 및 LDL; 및 (22) 약학적 제형에 채용된 기타 비-독성 양립성 물질을 포함한다.

iRNA를 포함하는 약학적 조성물은 C5 유전자의 발현 또는 활성과 연관된 질병 또는 장애, 예컨대, 보체 성분 C5-관련 질병을 치료하는데 유용하다. 그러한 약학적 조성물은 전달의 방식에 기초하여 제형화된다. 일례는 비경구 전달을 통한, 예컨대, 피하(SC) 또는 정맥 내(IV) 전달에 의한 전신 투여용으로 제형화되는 조성물이다. 다른 예는 예컨대, 연속 펌프 주입에 의한 것과 같이, 뇌로의 주입에 의한 뇌실질로의 직접 전달을 위해 제형화되는 조성물이다. 본 발명의 약학적 조성물은 C5 유전자의 발현을 억제하는데 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적당한 용량은 일당 수여자의 체중 kg당 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위에 있으며, 일반적으로 일당 체중 kg당 약 1 내지 50 mg의 범위에 있을 것이다. 예를 들면, dsRNA는 단일 용량당 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 또는 약 50 mg/kg으로 투여될 수 있다.

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

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

예를 들면, dsRNA는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5,

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

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

예를 들면, 피검자에는 iRNA의 단일의 치료량, 예컨대 약 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95, 0.975, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 약 50 mg/kg이피하 또는 정맥내 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

일부 실시형태들에 있어서, 피검자에는 예를 들어, 다중 용량의 iRNA의 치료량, 예를 들어, 용량 약 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95, 0.975, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15,

15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 예를 들어, 피하 또는 정맥내로 투여된다. 다중-용량 양생법은 예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 또는 그 이상에 있어서, 치료량의 iRNA의 매일의 투여를 포함할 수 있다.

다른 실시형태들에 있어서, 피검자에는 예를 들어, 반복 용량의 iRNA의 치료량, 예를 들어, 용량 약 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95, 0.975, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 예를 들어, 피하 또는 정맥내로 투여된다. 반복-용량 양생법은 정기적으로, 예를 들어, 격일로, 3일마다, 4일마다, 주 2회, 주 1회, 격주로 또는 월 1회로의, 치료량의 iRNA의 투여를 포함할 수 있다.

약학적 조성물은 소정의 기간 예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 및 21, 22, 23, 24 또는 약 25분 기간에 걸쳐, 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는 예를 들어, 정기적으로, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 이상 동안 주마다, 2주마다(즉, 격주로) 반복될 수 있다. 초기 치료 양생법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안 주마다 또는 격주의 투여 후에, 투여는 6개월 또는 1년 또는 그 이상 동안 월 1회 반복될 수 있다.

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

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

당업자는 질병 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 피검자의 일반 건강 및/또는 연령 및 기타 현재 질병을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는 특정 인자는 피검자를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 타이밍(timing)에 영향을 줄 수 있다는 것을 알 것이다. 또한, 피검자를 치료적 유효량의 조성물로 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 본 발명에 포함되는 개별 iRNA들에 대한 효과적인 투여량 및 생체 내 반감기의 측정은 본원의 어디에선가 기술된 바와 같이, 종래 방법론을 이용하거나 적절한 동물 모델을 이용한 생체 내 시험을 기초로 하여 이루어질 수 있다.

마우스 유전학의 진보로 인하여 C5의 발현 감소로 이득을 보게 되는 장애와 같이, 다양한 인간 질병의 연구에 대한 수많은 마우스 모델들을 생성하였다. 그러한 모델은 치료적 유효 용량의 결정뿐만 아니라 iRNA의 생체 내 시험을 위해 이용될 수 있다. 적당한 마우스 모델은 당업계에 알려져 있으며 예를 들면, 콜라겐-유도 관절염 마우스 모델(Courtenay, J.S., 등 (1980) Nature 283, 666-668), 심근 허혈(Homeister JW and Lucchesi BR (1994) Annu Rev Pharmacol Toxicol 34:17-40), 오브알부민 유도 천식 마우스 모델(예를 들어, Tomkinson A., 등 (2001). J. Immunol. 166, 5792-5800), (NZB×NZW)F1, MRL/Fas^{lpr}(MRL/lpr) 및 BXSB 마우스 모델(Theofilopoulos, A. N. and Kono, D. H. 1999. Murine lupus models: gene-specific and genome-wide studies. In Lahita R. G., ed., Systemic Lupus Erythematosus, 3rd edn, p. 145. Academic Press, San

Diego, CA), 마우스 aHUS 모델(Goicoechea de Jorge 등 (2011) The development of atypical hemolytic uremic syndrome depeds on complement C5, J Am Soc Nephrol 22:137-145)을 포함한다.

본 발명의 약학적 조성물은 국소 또는 전신 치료를 요하는지 여부 및 치료될 부위에 따라 수많은 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 (예컨대, 경피 패치에 의한) 국소, 폐, 예컨대, 분무기에 의하는 것을 비롯하여 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기(insufflation)에 의하고; 기관삽관, 비강 내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 복막 내 또는 근육 내 주사 또는 주입; 피하, 예컨대, 이식된 장치를 통한; 또는 두개 내, 예컨대, 뇌실질 내, 척수강 내 또는 뇌실 내 투여를 포함한다.

iRNA는 간(예컨대, 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적으로 하는 방식으로 전달될 수 있다.

국소 투여를 위한 약학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래 약학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스(oily bases), 증점제 등은 필요하거나 바람직할 수 있다. 코팅된 콘돔, 장갑 등도 유용할 수 있다. 적당한 국소 제형으로는 본 발명에서 특징된 iRNA가 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 계면활성제와 같은 국소 전달 작용제와 혼합되어 있는 것들을 포함한다. 적당한 지질 및 리포솜으로는 중성(예컨대, 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예컨대, 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예컨대, 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)이 포함된다. 본 발명에서 특징된 iRNA는 리포솜 내에서 캡슐화될 수 있거나 거기에, 특히 양이온성 리포솜에 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히 양이온성 지질에 복합될 수 있다. 적당한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C_{1-20} 알킬 에스테르(예컨대, 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 국소 제형은 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,747,014호에 상세히 기술되어 있다.

A. 막 분자 어셈블리를 포함하는 iRNA 제형

본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 iRNA는 막 분자 어셈블리, 예컨대, 리포솜 또는 미셀 내에서 전달을 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용된 "리포솜"이라는 용어는 적어도 하나의 이중층, 예컨대, 하나의 이중층 또는 복수개의 이중층내에서 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 지칭한다. 리포솜은 친지방성 물질로부터 형성된 막 및 수성 내부를 갖는 단일층상 또는 다중층상 소낭을 포함한다. 수성 부분은 iRNA 조성물을 포함한다. 친지방성 물질은 비록 일부 예들에서는 포함할 수 있어도, 통상적으로는 iRNA 조성물을 포함하지 않는 수성 외부로부터 수성 내부를 분리한다. 리포솜은 작용 부위로의 활성 성분의 수송 및 전달에 유용하다. 리포솜막은 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포솜이 조직에 적용되는 경우, 리포솜 이중층이 세포막의 이중층과 융합한다. 리포솜 및 세포의 융합이 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수성 내용물이 세포로 전달되며, 여기서, iRNA는 표적 RNA와 특이적으로 결합할 수 있고 RNAi를 매개할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 리포솜도 특이적으로 표적되어, 예컨대, iRNA를 특정 세포 유형으로 지시한다.

RNAi 작용제를 포함하는 리포솜은 다양한 방법에 의하여 제조될 수 있다. 일례에서, 리포솜의 지질 구성성분은 미셀이 지질 구성성분으로 형성되도록 세제에 용해된다. 예를 들면, 지질 구성성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 컨쥬게이트일 수 있다. 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제는 콜산염, CHAPS, 옥틸글루코시드, 데옥시콜산염 및 라우로일 사르코신을 포함한다. 이후 RNAi 작용제 제제는 지질 구성성분을 포함하는 미셀에 첨가된다. 지질상의 양이온기는 RNA 작용제와 상호작용하고 RNAi 작용제 주위에서 응축하여 리포솜을 형성한다. 응축 이후에는, 세제는 예컨대, 투석에 의하여 제거되어 RNAi 작용제의 리포솜 제제를 산출한다.

필요하면, 응축을 보조하는 담체 화합물은 응축 반응 동안에 예컨대, 조절된 첨가에 의하여 첨가될 수 있다. 예를 들면, 담체 화합물은 핵산 이외의 중합체(예컨대, 스페르민 또는 스페르미딘)일 수 있다. 또한, pH는 조절되어 응축을 유리하게도 할 수 있다.

전달 운반체의 구조적 구성성분으로서 폴리뉴클레오티드/양이온 지질 복합체를 포함하는 안정한 폴리뉴클레오티드 전달 운반체를 생성하는 방법은 예컨대, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 WO 96/37194호에 더 기술되어 있다. 리포솜 형성은 Felgner, P. L. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; 미국 특

허 번호 제4,897,355호; 미국 특허 번호 제5,171,678호; Bangham, 등 *M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, 등 *Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, 등 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, 등 *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, 등 *Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; 및 Fukunaga, 등 *Endocrinol.* 115:757, 1984에 기술된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함할 수도 있다. 전달 운반체로서 이용되는데 적당한 크기의 지질 응집체를 제조하는 흔히 이용되는 기법은 초음파처리 및 동결-해동 플러스 압출(freeze-thaw plus extrusion)을 포함한다(예컨대, Mayer 등, *Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986 참조). 일관되게 작고(50 내지 200 nm) 및 상대적으로 균일한 응집체를 원하는 경우 미세유동화를 이용할 수 있다(Mayhew 등, *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). 그러한 방법은 RNAi 작용제 제제를 리포솜으로 패키징하도록 용이하게 개조된다.

리포솜은 2개의 광범위한 종류에 속한다. 양이온성 리포솜은 음으로 대전된 핵산 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성하는 양으로 대전된 리포솜이다. 양으로 대전된 핵산/리포솜 복합체는 음으로 대전된 세포 표면과 결합하고 엔도솜에 내재된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인하여, 리포솜은 파열되어 그 내용물을 세포 세포질로 방출한다(Wang 등, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985).

pH-민감성 또는 음으로 대전된 리포솜은 핵산과 복합하기 보다는 핵산을 트래핑한다. 핵산 및 지질이 유사하게 대전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발력이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산이 그러한 리포솜의 수성 내부 내에서 트래핑된다. pH-민감성 리포솜은 배양되는 세포 단일층들로 티미딘 키나아제 유전자를 인코딩하는 핵산을 전달하는데 이용되어 왔다. 외인성 유전자의 발현은 표적 세포에서 검출되었다(Zhou 등, Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274).

리포솜 조성물의 하나의 중요한 유형은 천연-유래 포스파티딜콜린이 아닌 인지질을 포함한다. 중성 리포솜 조성물은, 예를 들면, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면에, 음이온성 융합성 리포솜은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 다른 유형의 리포솜 조성물은 예를 들면, 대두 PC 및 계란 PC와 같이 포스파티딜콜린(PC)으로부터 형성된다. 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.

시험관 내 및 생체 내에서 세포로 리포솜을 도입하는 다른 방법의 예는 미국 특허 번호 5,283,185호; 미국 특허 번호 5,171,678호; WO 94/00569호; WO 93/24640호; WO 91/16024호; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; 및 Strauss, *EMBO J.*11:417, 1992를 포함한다.

비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템도 피부로의 약물의 전달에 있어서 그 유용성을 결정하기 위해 조사되었다. Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형을 이용하여 마우스 피부의 진피로 사이클로스포린-A를 전달하였다. 결과에 따르면 그러한 비이온성 리포솜 시스템은 사이클로스포린-A의 피부의 상이한 층들로의 침착을 촉진시키는데 효과적이었다(Hu 등, *S.T.P.Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466).

리포솜은 "입체적으로 안정화된" 리포솜도 포함하는데, 본원에 사용된 이 용어는 하나 이상의 특수화된 지질이 리포솜으로 혼입되는 경우, 그러한 특수화된 지질이 부족한 리포솜과 비교하여 순환 수명을 향상시키는 결과를 갖는 하나 이상의 특수화된 지질을 포함하는 리포솜을 지칭한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예로는 리포솜의 소낭-형성 지질 부분(A)의 일부가 모노시알로강글리오시드 G_{M1} 등과 같은 하나 이상의 글리코지질을 포함하거나 (B)가 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체로 유도체화되는 것들이다. 어느 특정한 이론에 구속되려 하지 않으면서, 적어도 강글리오시드, 스핑고미엘린 또는 PEG-유도체화 지질을 포함하는 입체적으로 안정화된 리포솜에 대하여, 그러한 입체적으로 안정화된 리포솜의 향상된 순환 반감기는 세망내피계통(RES)의 세포로의 감소된 흡수로부터 유래한다고 당업계에서 간주된다(Allen 등, FEBS Letters, 1987, 223, 42; Wu 등, Cancer Research, 1993, 53, 3765).

하나 이상의 글리코지질을 포함하는 다양한 리포솜이 당업계에 알려져 있다. Papahadjopoulos 등(*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)은 모노시알로강글리오시드 G_{M1}, 갈락토세레브로시드 설페이트 및 포스파티딜리노시톨이 리포솜의 혈액 반감기를 향상시키는 능력을 보고하였다. 그러한 발견은 Gabizon 등(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949)에 의하여 상세히 설명되었다. 양쪽 모두가 Allen 등에 속하는 미국 특허 번호

4,837,028호 및 국제 특허 출원 번호 WO 88/04924호는 스핑고미엘린을 포함하는 리포솜(1) 및 강글리오시드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로시드 설페이트 에스테르를 포함하는 리포솜(2)을 개시한다. 미국 특허 번호 5,543,152 호(Webb 등)는 스핑고미엘린을 포함하는 리포솜을 개시한다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜은 국제 특허 출원 번호 WO 97/13499 호(Lim 등)에 개시되어 있다.

일 실시형태에 있어서, 양이온성 리포솜이 이용된다. 양이온성 리포솜은 세포막으로 융합할 수 있는 이점을 갖는다. 비-양이온성 리포솜은 비록 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도 생체 내에서 대식세포들에 의하여 취해지고, RNAi 작용제를 대식세포들로 전달하기 위해 이용될 수 있다.

리포솜의 다른 이점은 다음을 포함한다; 천연 인지질로부터 얻은 리포솜은 생물학적 적합성 및 생물분해성이 있고; 리포솜은 광범위한 물 및 지질 용해성 약물이 혼입될 수 있고; 리포솜은 그 내부 격실에 있는 캡슐화된 RNAi 작용제를 물질 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다(Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). 리포솜 제형의 제제에 있어서 중요한 고려사항은 리포솜의 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 수성 부피이다.

양으로 대전된 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)를 이용하여 핵산과 자발적으로 상호작용하는 작은 리포솜을 형성하여 조직 배양 세포의 세포막의 음으로 대전된 지질과 융합할 수 있는 지질-핵산 복합체를 형성하여, RNAi 작용제의 전달이 이루어질 수 있다(예컨대, Felgner, P. L. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8:7413-7417, 1987 및 DOTMA의 설명 및 DNA와의 그 용도에 대한 미국 특허 번호 4,897,355호 참조).

DOTMA 유사체인 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)을 인지질과 병용하여 DNA-복합 소낭을 형성할 수 있다. Lipofectin™(Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은 고도의 음이온성 핵산을 음으로 대전된 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하는 양으로 대전된 DOTMA 리포솜을 포함하는 살아있는 조직 배양 세포로 전달하여 복합체를 형성하는데 효과적인 작용제이다. 충분히 양으로 대전된 리포솜을 이용하는 경우, 이로 인해 생성된 복합체 상의 순전하 또한 양이다. 이런 식으로 제조된 양으로 대전된 복합체는 음으로 대전된 세포 표면에 자발적으로 부착하고, 원형질막과 융합하며, 기능적 핵산을 예를 들면, 조직 배양 세포로 효율적으로 전달한다. 다른 상업적으로 허용 가능한 양이온성 지질, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP")(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은 올레오일 모이어티들이 에테르 연결보다는 에스테르에 의하여 연결된다는 점에서 DOTMA와 상이하다.

다른 보고된 양이온성 지질 화합물은 예를 들면, 두가지 유형의 지질 중 하나에 컨쥬게이트되고 5-카르복시스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드("DOGS")(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카르복시스페르밀-아미드("DPPES")와 같은 화합물을 포함하는 카르복시스페르민을 포함하는 다양한 모이어티들에 컨쥬게이션된 것들을 포함한다(예컨대, 미국 특허 번호 5,171,678호 참조).

다른 양이온성 지질 컨쥬게이트는 DOPE와 조합되어 리포솜으로 제형화되는 콜레스테롤("DC-Chol")과 지질의 유도체화를 포함한다(Gao, X. and Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.*179:280, 1991 참조). 폴리리신을 DOPE에 컨쥬게이트하여 제조되는 지질폴리리신(lipopolylysine)은 혈청의 존재하에 전달감염에 대하여 유효한 것으로 보고되었다(Zhou, X. 등, *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991). 특정 세포주에 대하여, 컨쥬게이트된 양이온성 지질을 포함하는 그러한 리포솜은 DOTMA-함유 조성물보다 더 낮은 독성을 보이며 더 효율적인 전달감염을 제공하는 것으로 전해진다. 기타 상업적으로 이용 가능한 양이온성 지질 생성물은 DMRIE 및 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California) 및 리포펙타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오티드의 전달에 적합한 기타 양이온성 지질은 WO 98/39359호 및 WO 96/37194호에 기술되어 있다.

리포솜 제형은 국소 투여에 특히 적합하며, 리포솜은 기타 제형보다 더 몇몇 장점을 제시한다. 그러한 장점은 투여된 약물의 높은 전신 흡수에 관한 감소된 부작용, 소기의 표적에서 투여된 약물의 증가된 축적 및 피부로 RNAi 작용제를 투여할 수 있는 능력을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 리포솜은 RNAi 작용제를 상피 세포로 전달하는데 이용되며, 또한, RNAi 작용제의 피부 조직, 예컨대, 피부로의 투과를 향상시키기 위해서 이용된다. 예를 들면, 리포솜은 국소적으로 도포될 수 있다. 리포솜으로 제형화되는 약물의 피부로의 국소 전달은 문서화되었다(예컨대, Weiner 등, *Journal of Drug Targeting,* 1992, vol. 2,405-410 및 du Plessis 등, *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. 등 *Gene* 56:267-276. 1987; Nicolau, C. 등 *Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M.

and Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987 참조).

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

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

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

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

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

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

만약 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산되는 경우 음전하를 보유한다면, 계면활성제는 비이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 비누와 같은 카브록실레이트, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 알킬 설페이트 및 에톡실화 알킬 설페이트와 같은 황산의 에스테르, 알킬 벤젠 설포네이트와 같은 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 클래스의 가장 중요한 요소는 알킬 설페이트 및 비누이다.

만약 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산되는 경우 양전하를 보유한다면, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제는 4급 암모늄 염 및 에톡실화 아민을 포함한다. 4급 암모늄 염은 이 클래스의 가장 많이 이용되는 요소이다.

만약 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하를 보유하는 능력을 갖는다면, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다.

양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.

계면활성제를 약물 제품, 제형 및 에멀젼에 이용하는 것을 검토하였다(Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285에서).

본 발명의 방법에 이용되는 iRNA는 미셀 제형으로 제공될 수도 있다. "미셀"은 분자의 모든 소수성 부분들이 안으로 향하게 되어, 친수성 부분들이 주위의 수상과 접촉하도록, 양친매성 분자들이 구형 구조로 배열되어 있는 특정 유형의 분자 어셈블리로서 본원에 정의되어 있다. 환경이 소수성이면 반대 배열이 존재한다.

경피막을 통한 전달에 적당한 혼합된 미셀 제형은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 C_8 내지 C_{22} 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물은 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 허용 가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올리에이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃유, 멘톨, 트리히드록시옥소 콜라닐 글리신 및 그 약학적으로 허용 가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리리신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 그 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 그 유사체, 케노데옥시콜산염, 데옥시콜산염, 및 그 혼합물을 포함한다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트와 동시에 또는 이의 첨가 이후에 첨가될 수 있다. 혼합된 미셀은 더 작은 크기의 미셀을 제공하기 위하여 실질적으로 임의의 성분과 혼합하지만 격렬한 혼합으로 형성될 것이다.

하나의 방법에 있어서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하는 제1 미셀 조성물이 제조된다. 이후 제1 미셀 조성물은 적어도 3개의 미셀 형성 혼합물과 혼합되어 혼합된 미셀 조성물을 형성한다. 다른 방법에 있어서, 미셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물들 중 적어도 하나를 혼합한 이후, 나머지 미셀 형성 화합물들을 격렬히 혼합하면서 첨가함으로써 제조된다.

페놀 및/또는 m-크레솔은 혼합된 미셀 조성물에 첨가되어 제형을 안정화시키고 세균 성장에 대항하여 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레솔은 미셀 형성 성분들과 함께 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장제는 혼합된 미셀 조성물을 형성한 이후에 첨가될 수도 있다.

미셀 제형을 스프레이로 전달하기 위하여, 제형은 에어로졸 분배기로 들어갈 수 있고, 분배기는 추진제로 충진된다. 압력 하에 있는 추진제는 분배기 내에서 액체 형태이다. 성분들의 비율은 수상 및 추진제상이 하나가 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록, 조정된다. 2가지 상들이 존재한다면, 예컨대, 계량 밸브를 통해 내용물의 일부를 분배하기 전에 분배기를 흔들 필요가 있다. 약학 제제의 분배된 용량은 미세한 스프레이의 계량 밸브로부터 추진된다.

추진제는 수소-함유 염화불화탄소, 수소-함유 불화탄소, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르를 포함할 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)를 이용할 수 있다.

필수 성분들의 특정 농도는 상대적으로 간단한 실험에 의하여 측정될 수 있다. 구강을 통한 흡수를 위해, 주사를 통한 투약량 또는 위장관을 통한 투여를 예컨대, 적어도 2배 또는 3배 증가시키는 것이 종종 바람직하다.

B. 지질 입자

iRNA, 예컨대, 본 발명의 dsRNA는 지질 제형, 예컨대, LNP 또는 기타 핵산-지질 입자 내에 완전히 캡슐화된다.

본원에 사용된 "LNP"라는 용어는 안정한 핵산-지질 입자를 지칭한다. LNP는 전형적으로 양이온성 지질, 비양이온성 지질 및 입자의 응집을 방지하는 지질(예컨대, PEG-지질 컨쥬게이트)을 포함한다. LNP는 이들이 정맥 내(i.v.) 주사 이후에 순환 수명이 연장된 것을 보이며, 원위(예컨대, 투여 부위로부터 물리적으로 분리된 부위들)에서 축적되기 때문에 전신적인 응용에 극히 유용하다. LNP는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/03683호에서 설명된 캡슐화된 축합제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 통상적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더 통상적으로는 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더 통상적으로는 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 통상적으로는 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 가지며, 실질적으로는 비독성이다. 또한, 핵산이 본 발명의 핵산-지질 입자 내에 존재하는 경우, 핵산은 수용액 내에서 뉴클레아제로 분해되는 것에 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 그 제조 방법은 예컨대, 미국 특허 번호 5,976,567호; 5,981,501호; 6,534,484호; 6,586,410호; 6,815,432호; 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0324120호 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 96/40964호에 개시되어 있다.

일 실시형태에 있어서, 지질 대 약물 비율(질량/질량 비율)(예컨대, 지질 대 dsRNA 비율)은 약 1:1 내지 약

50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위에 있을 것이다. 상기 인용된 범위에 중간인 범위도 본 발명의 일부로 고려된다.

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

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

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

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

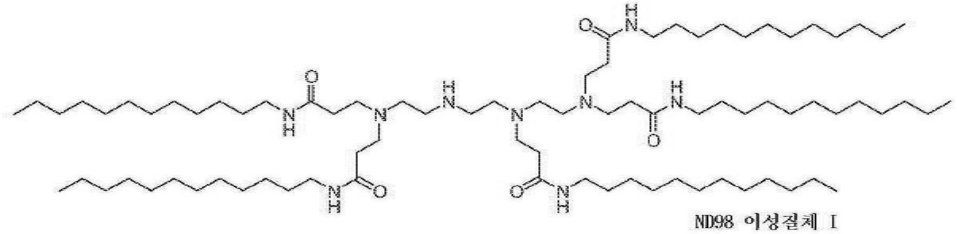
입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트된 지질은 예를 들면, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer) 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 여기에 한정되지 않는 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질일 수 있다. PEG-DAA 컨쥬게이트는 예를 들면, PEG-디라우릴옥시프로필(Ci_2), PEG-디미리스틸옥시프로필(Ci_4), PEG-디팔미틸옥시프로필(Ci_6), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(C_{18})일 수 있다. 입자의 응집을 방지하는 컨쥬게이트 지질은 입자 내에 존재하는 총 지질의 0 몰% 내지 약 20 몰% 또는 약 2 몰%일 수 있다.

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

일 실시형태에 있어서, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl (분자량 1487)(본원에서 참조로 포함되어 있는 2008년 3월 26일에 출원된 미국 특허 출원 번호 12/056,230 호 참조), 콜레스테롤(Sigma-Aldrich) 및 PEG-세라미드 C16(Avanti Polar Lipids)을 이용하여 지질-dsRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)를 제조할 수 있다. 각각이 에탄올 내에 용해된 스톡 용액은 하기와 같이 제조될 수 있다: ND98, 133 mg/ml; 콜레스테롤, 25 mg/ml, PEG-세라미드 C16, 100 mg/ml. ND98, 콜레스테롤 및 PEG-세라미드 C16 스톡 용액은 이후 예컨대, 42:48:10 몰 비율로 조합될

수 있다. 조합된 지질 용액은 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이고 최종 아세트산 나트륨 농도가 약 100 내지 300 mM가 되도록 수성 dsRNA(예컨대, 아세트산 나트륨 pH 5에서)와 혼합될 수 있다. 지질-dsRNA 나노입자는 통상적으로 혼합시에 자발적으로 형성된다. 소기의 입자 크기 분포에 따라, 이로 생성된 나노입자 혼합물은 예를 들면, Lipex Extruder(Northern Lipids, Inc)와 같은 열배럴 압출기(thermobarrel extruder)를 이용하여 폴리카보네이트막(예컨대, 100 nm 컷-오프(cut-off))을 통해 압출될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 압출 단계는 생략될 수 있다. 에탄올 제거 및 동시적인 완충액 교환은 예를 들면, 투석 또는 접선 유동 여과에 의하여 달성될 수 있다. 완충액은 예를 들면, 인산염 완충 염수(PBS)와 약 pH 7, 예컨대, 약 pH 6.9, 약 pH 7.0, 약 pH 7.1, 약 pH 7.2, 약 pH 7.3 또는 약 pH 7.4에서 교환될 수 있다.

[화학식 1]



ND98 이성질체 I

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

추가의 예시적인 지질-dsRNA 제형은 하기 표 1에 기술되어 있다.

표 1.

	이온화가능/양이온성 지질	양이온성 지질/비-양이온성 지질/콜레스테롤/PEG-지질 컨쥬게이트 지질:siRNA 비율
SNALP-1	1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 지질:siRNA ~ 7:1
2-XTC	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 지질:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라히드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민 (ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트 (MC3)	MC-3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-히드록시도데실)아미노)에틸)(2-히드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올 (Tech G1)	Tech G1/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 33:1

LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 지질:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 지질:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 지질:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1

DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린

DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린

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

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

PEG-cDMA: PEG-카르바모일-1,2-디미리스틸옥시프로필아민(평균 2000의 몰 wt의 PEG)

SNALP(1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA))를 포함하는 제형은 본원에 참조로 포함된 2009년 4월 15일에 출원된 국제 공개 번호 WO2009/127060 호에 기술되어 있다.

XTC를 포함하는 제형은 예컨대, 본원에 참조로 포함된, 2009년 1월 29일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/148,366 호; 2009년 3월 2일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/156,851 호; 2009년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 계열 번호; 2009년 7월 24일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/228,373 호; 2009년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/239,686 호 및 2010년 1월 29일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2010/022614 호에 기술되어 있다.

MC3을 포함하는 제형은 예컨대, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된, 2010 년 6월 10일에 출원된 미국 특허 공개 번호 2010/0324120 호에 기술되어 있다.

ALNY-100을 포함하는 제형은 예컨대, 본원에 참조로 포함된, 2009년 11월 10일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US09/63933 호에 기술되어 있다.

C12-200을 포함하는 제형은 본원에 참조로 포함된, 2009년 5월 5일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/175,770 호 및 2010년 5월 5일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US10/33777 호에 기술되어 있다.

이온화가능/양이온성 지질의 합성

본 발명의 핵산-지질 입자에 사용된 화합물들 중 어느 하나는, 예컨대, 양이온성 지질 등은 실시예에 더 상세히 기술된 방법을 포함하는 알려진 유기 합성 기법에 의하여 제조될 수 있다. 모든 치환기는 달리 지시되지 않으면 하기에 정의된 바와 같다.

"알킬"은 직쇄 또는 분지쇄, 비고리형 또는 고리형인 탄소 원자 1 내지 24 개를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함하는 반면에, 포화된 분지쇄 알킬은 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 이소펜틸 등을 포함한다. 대표적인 포화 고리형 알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하는 반면에, 불포화된 고리형 알킬은 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐 등을 포함한다.

"알케닐"은 상기에 정의된 바와 같이, 인접 탄소 원자들 사이의 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 알킬을 의미한다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체 양쪽 모두를 포함한다. 대표적인 직쇄 및 분지쇄 알케닐은

에틸레닐, 프로필레닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 포함한다.

"알키닐"은 상기에 정의된 바와 같이, 인접 탄소들 사이의 적어도 하나의 3중 결합을 추가로 포함하는 임의의 알킬 또는 알케닐을 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지쇄 알키닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1 부티닐 등을 포함한다.

"아실"은 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐을 의미하며, 부착 지점에서의 탄소가 하기에 정의된 바와 같이 옥소기로 치환된다. 예를 들면, -C(=O)알킬, -C(=O)알케닐, 및 -C(=O)알키닐은 아실기이다.

"헤테로사이클"은 포화, 불포화 또는 방향족이며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 모노사이클릭, 또는 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 의미하며, 상기 헤테로사이클들 중 어느 하나는 벤젠 고리로 융합되는 바이사이클릭 고리를 포함하여, 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사원화(quaternized)될 수 있다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통하여 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 하기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로사이클은 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐 등을 포함한다.

"선택적으로 치환된 알킬", "선택적으로 치환된 알케닐", "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 아실" 및 "선택적으로 치환된 헤테로사이클"이라는 용어는 치환되는 경우, 적어도 하나의 수소 원자가 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 옥소 치환기(=O)의 경우, 2 개의 수소 원자들이 대체된다. 이런 점에 있어서, 치환기는 옥소, 할로겐, 헤테로사이클, -CN, -ORx, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx 및 -SOnNRxRy을 포함하며, n은 0, 1 또는 2이고, Rx 및 Ry은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로사이클이며, 상기 알킬 및 헤테로사이클 치환기들의 각각은 옥소, 할로겐, -OH, -CN, 알킬, -ORx, 헤테로사이클, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx 및 -SOnNRxRy 중 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

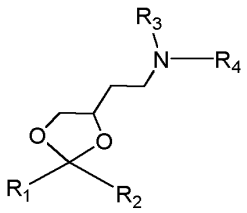
"할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

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

화학식 A의 합성

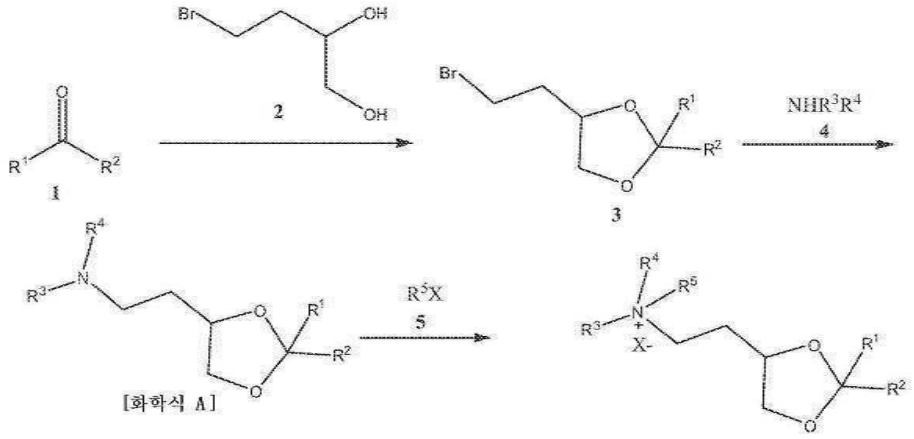
일부 실시형태들에 있어서, 본 발명의 핵산-지질 입자는 화학식 A의 양이온성 지질을 이용하여 공식화된다:

[화학식 A]



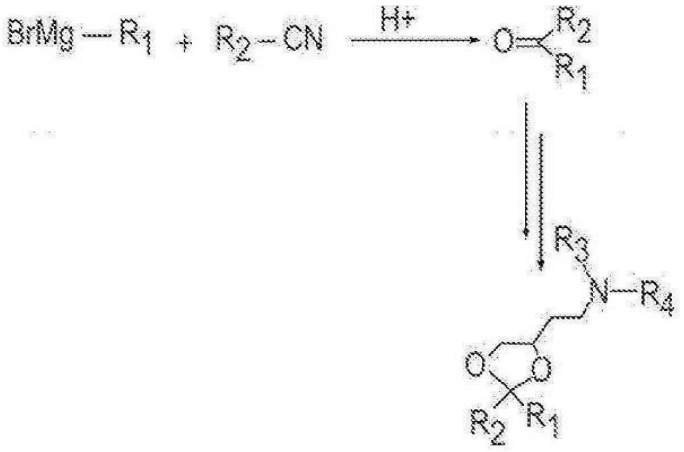
여기서, R1 및 R2는 독립적으로 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 각각은 선택적으로 치환될 수 있으며, R3 및 R4는 독립적으로 저급 알킬이거나 R3 및 R4는 함께 취하여 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 양이온성 지질은 XTC(2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란)이다. 일반적으로, 상기 화학식 A의 지질은 달리 지시되지 않으면 모든 치환기가 상기 정의된 바와 같은, 하기 반응식 1 또는 2에 의하여 제조될 수 있다.

[반응식 1]



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

[반응식 2]



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

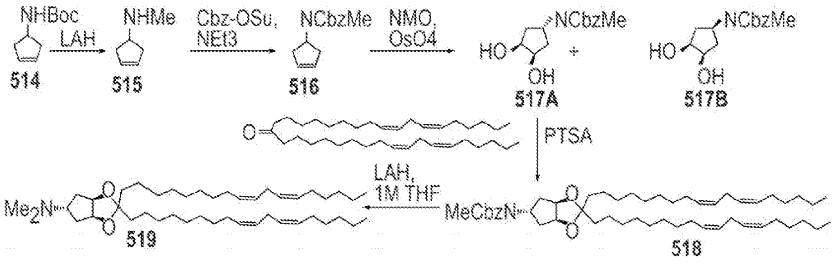
MC3의 합성

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

ALNY-100의 합성

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

[반응식 3]



515의 합성

2 구 RBF(1 L) 내의 200 ml 무수 THF에 $LiAlH_4$ (3.74 g, 0.09852 mol)의 교반된 현탁액에 THF 70 mL에 514(10 g, 0.04926 mol)을 용해시킨 용액을 0℃의 질소 분위기 하에서 천천히 첨가하였다. 완전히 첨가한 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 이후 4 시간 동안 환류 가열하였다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링하였다. (TLC에 의한) 반응의 완료 이후에, 혼합물은 0℃로 냉각하였으며, 포화 Na_2SO_4 용액을 조심스럽게 첨가하여 ◎칭하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 여별하였다. 잔사를 THF로 충분히 세척하였다. 여과액 및 세척액을 혼합하고, 400 mL 디옥산 및 26 mL의 진한 HCl로 희석하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 휘발 성분들을 진공 하에서 제거하여 백색 고체로서 515의 염산염을 생성하였다. 수율: 7.12 g ^{1}H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 9.34 (broad, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

516의 합성

250 mL 2 구 RBF 내의 100 mL 무수 DCM에 화합물 515를 용해시킨 교반된 용액에 NEt_3(37.2 mL, 0.2669 mol)을 첨가하고 질소 분위기 하에서 0℃로 냉각하였다. N-(벤질옥시-카르보닐옥시)-숙신이미드(20 g, 0.08007 mol)를 50 mL 무수 DCM에 천천히 첨가한 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. (TLC에 의하여 2 내지 3 시간) 반응을 완료한 이후에, 혼합물을 1 N HCl 용액(1 x 100 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액(1 x 50 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 이후, 유기층을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 미정제 물질을 생성하고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 끈적한 덩어리로서 516을 얻었다. 수율: 11g (89%). 1H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94%).

517A 및 517B의 합성

사이클로펜텐 516(5g, 0.02164 mol)을 단일 구 500 mL RBF 내의 220 mL 아세톤 및 물(10:1)의 용액에 용해시키고, 여기에 N-메틸 모르폴린-N-옥사이드(7.6 g, 0.06492 mol)를 첨가하고, 실온에서 tert-부탄올에 용해시킨 OsO_4(0.275 g, 0.00108 mol)의 7.6% 용액 4.2 mL를 첨가하였다. 반응(~ 3 시간)을 완료한 이후에, 혼합물을 고체 Na_2SO_3를 첨가하여 ◎칭하고, 이로 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mL)로 희석시키고 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 이후 포화 $NaHCO_3$(1 x 50 mL) 용액, 물(1 x 30 mL)로 세척하고, 마지막으로 염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거하였다. 미정제 물질의 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 정제로 부분 입체 이성질체의 혼합물을 생성하였고, 이를 예비 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하였다. 수율: - 6 g 미정제

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

518의 합성

화합물 505의 합성에 대해 기술된 절차와 유사한 절차를 이용하여, 무색 오일로서 화합물 518(1.2 g, 41%)을 얻었다. 1H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ= 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H),

4.75(m,1H), 4.58-4.57(m,2H), 2.78-2.74(m,7H), 2.06-2.00(m,8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H). HPLC-98.65%.

화합물 519의 합성을 위한 일반 절차

헥산(15 mL)에 화합물 518(1 당량)을 용해시킨 용액을 LAH를 THF(1 M, 2 당량)에 용해시킨 냉각된 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 완전히 첨가한 이후에, 혼합물을 40℃에서 0.5 시간에 걸쳐서 가열하고, 이후 얼음조상에서 다시 냉각시켰다. 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_4으로 조심스럽게 가수분해시키고 이후 셀라이트를 통해 여과시키고, 오일이 되게 하였다. 칼럼 크로마토그래피로 인하여 순수한 519(1.3 g, 68%)가 제공되고, 순수한 519는 무색 오일로 수득되었다. ^{13}C NMR δ = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; 전기분무 MS (+ve): $C_{44}H_{80}NO_2$ (M + H)+에 대한 분자량 계산값. 654.6, 실제값 654.6.

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

경구 투여용 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 물 또는 비수성 매질 내의 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 향낭, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 증점제, 풍미제, 희석제, 유화제, 분산 조제 또는 결합제는 바람직할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 경구 제형은 본 발명에서 특징된 dsRNA가 하나 이상의 침투 향상제 계면활성제 및 킬레이트제와 함께 투여되는 경구 제형이다. 적당한 계면활성제는 지방산 및/또는 이들의 에스테르 또는 염, 이들의 담즙산 및/또는 염을 포함한다. 적당한 담즙산/염은 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산(UDCA), 콜산, 데히드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산, 글리콜산, 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 나트륨 타우로-24,25-디히드로-푸시데이트 및 나트륨 글리코디히드로푸시데이트를 포함한다. 적당한 지방산은 아라키돈산, 운데칸산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염(예컨대, 나트륨)을 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 예를 들면, 담즙산/염과 조합된 지방산/염과 같은 침투 향상제의 조합이 이용된다. 예시적인 일 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨 염이다. 다른 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르를 포함한다. 본 발명에서 특징된 dsRNA는 스프레이된 건조 입자를 포함하여 과립 형태로 경구적으로 전달되거나 복합화되어 마이크로 또는 나노입자를 형성할 수 있다. dsRNA 복합화제는 폴리아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화 젤라틴, 알부빈, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화된 폴리이민, 풀루란, 셀룰로오스 및 전분을 포함한다. 적당한 복합화제는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-라이신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸에틸렌 P(TDAE), 폴리아미노스티렌(예컨대, p-아미노), 폴리(메틸시아노아크릴레이트), 폴리(에틸시아노아크릴레이트), 폴리(부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소헥실시아노아크릴레이트), DEAE-메타크릴레이트, DEAE-헥실아크릴레이트, DEAE-아크릴아미드, DEAE-알부민 및 DEAE-덱스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴리(D,L-락트산), 폴리(DL-락틱-코-글리콜산(PLGA), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 포함한다. dsRNA용 경구 제형 및 그 제제는 그 각각이 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 번호 6,887,906

호, 미국 특허 공개 번호 20030027780 호 및 미국 특허 번호 6,747,014 호에 상세히 기술되어 있다.

비경구, (뇌로의) 실질세포 내, 척수강 내, 뇌실 내 또는 간 내 투여용 조성물 및 제형은 완충제, 희석제, 및 침투 향상제, 담체 화합물 및 기타 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 같은, 그러나 여기에 한정되지 않은 기타 적당한 첨가제도 포함할 수 있는 살균 수용액을 포함할 수 있다.

본 발명의 약학적 조성물은 용액, 에멀젼 및 리포솜-함유 제형을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 이 조성물은 사전형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하지만, 여기에 한정되지 않은 다양한 성분으로부터 생성될 수 있다. 간 암종과 같은 간 장애를 치료하는 경우 간을 표적으로 하는 제형이 특히 바람직하다.

단위 제형으로 간편하게 제시될 수 있는, 본 발명의 약학적 제제는 제약 당업계에 주지된 종래 기법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 기법으로는 활성 성분을 약학적 담체(들) 또는 부형제(들)과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세 분할된 고체 담체 또는 양쪽 모두와 균일하고 밀접하게 회합시키고 이후 필요하다면, 생성물을 형상화함으로써 제조된다.

본 발명의 조성물은 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약 및 관장제와 같은, 그러나 여기에 한정되지 않은 수많은 가능한 제형 중 어느 하나로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 수성, 비수성 또는 혼합 매질 내의 현탁액으로 제형화될 수도 있다. 수성 현탁액은 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 포함할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 포함할 수도 있다.

C. 추가 제형

i. 에멀젼

본 발명의 조성물은 에멀젼으로 제조 및 제형화될 수 있다. 에멀젼은 통상적으로 직경이 보통 0.1 μm를 초과하는 소적의 형태로 하나의 액체를 다른 액체에 분산시킨 이종 시스템이다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245에서; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335에서; Higuchi 등, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301에서 참조). 에멀젼은 종종 서로 서로 밀접하게 혼합되고 분산된 2 개의 혼합되지 않는 액체상을 포함하는 2상계이다. 일반적으로, 에멀젼은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 종류일 수 있다. 수상이 크기가 큰 유상으로 미세하게 분할되고 미세한 소적으로 분산되는 경우, 이로 인한 조성물은 유중수(w/o) 에멀젼이라고 불린다. 대안적으로, 유상이 크기가 큰 수상으로 미세하게 분할되고 미세한 소적으로 분산되는 경우, 이로 인한 조성물은 수중유(o/w) 에멀젼이라고 불린다. 에멀젼은 분산된 상 및 수상, 유상의 용액으로 또는 분리상으로서 자체적으로 존재할 수 있는 활성 약물에 더하여 추가적인 성분을 포함할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 항산화제와 같은 약학적 부형제는 필요하다면 에멀젼에 존재할 수도 있다. 약학적 에멀젼은 예를 들면, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀젼의 경우에서와 같이 2 상을 초과하여 구성된 다중 에멀젼일 수도 있다. 그러한 복합체 제형은 종종 단순 2상 에멀젼이 제공하지 않는 특정 장점을 제공한다. o/w 에멀젼의 개별 유성 소적이 작은 물 소적을 둘러싸는 복수의 에멀젼들은 w/o/w 에멀젼을 구성한다. 마찬가지로, 유성 연속상 내에 안정화된 물의 소구체립에 둘러싸인 유성 소적의 시스템은 o/w/o 에멀젼을 제공한다.

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

New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조).

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

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

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

친수성 콜로이드 또는 수성콜로이드는 다당류(예를 들면, 아카시아, 아가, 알긴산, 카라기난, 구아검, 카라야검 및 트라가칸트), 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스 및 카르복시프로필셀룰로오스) 및 합성 중합체(예를 들면, 카르보머, 셀룰로오스 에테르 및 카르복시비닐 중합체)와 같은 자연발생적 검 및 합성 중합체를 포함한다. 이들은 물에서 분산하거나 팽창하여 분산된 상의 소적 주위에 강한 계면 필름을 형성하고 외부 상의 점도를 증가시킴으로써 에멀젼을 안정화시키는 콜로이드성 용액을 형성한다.

에멀젼은 종종 미생물의 성장을 용이하게 지지할 수 있는 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 인지질과 같은 많은 성분을 포함하기 때문에, 그러한 제형은 종종 보존제를 포함한다. 에멀젼 제형에 포함되는 흔히 이용되는 보존제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4급 암모늄 염, 염화 벤잘코늄, p-히드록시벤조산의 에스테르 및 붕산을 포함한다. 항산화제도 에멀젼 제형에 흔히 추가되어 제형의 열화를 방지한다. 이용된 항산화제는 토코페롤과 같은 유리 라디칼 스캐빈저, 알킬 갈레이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 또는 아스코르브산 및 메타중아황산 나트륨과 같은 환원제, 및 시트르산, 주석산 및 레시틴과 같은 항산화 상승제일 수 있다.

피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀젼 제형의 응용 및 그 제조법은 문헌에서 되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조). 경구 전달용 에멀젼 제형은 흡수 및 생물이용도 관점에서 효능뿐만 아니라 제형의 용이성으로 인하여 매우 광범위하게 이용되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조). 광유 베이스 완하제, 유용성 비타민 및 고지방 영양 제제는 o/w 에멀젼으로 경구로 흔히 투여되는 물질들이다.

ii. 마이크로에멀젼

본 발명의 일 실시형태에 있어서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀젼으로 제형화된다. 마이크로에멀젼은 단일 광학적 등방성이며 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 기름 및 양친매성 물질의 시스템으로 정의될 수 있다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서 참조). 통상적으로 마이크로에멀젼은 우선 오일을 수성 계면활성제 용액에 분산시킨 후 일반적으로, 중간 사슬-길이 알코올인 제4 성분의 충분량을 첨가하여 투명 시스템을 형성하여 제조되는 시스템이다. 그러므로, 마이크로에멀젼은 표면-활성 분자의 계면 필름에 의하여 안정화된 2 개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정하고 등방성으로 맑은 분산액으로 기술되었다(Leung 및 Shah, Controlled Release of Drugs에서: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). 마이크로에멀젼은 오일, 물, 계면활성제, 공계면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5 개의 성분의 조합을 통해 흔히 제조된다. 마이크로에멀젼이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 형인지의 여부는 이용된 오일 및 계면활성제의 성질에 의존하며, 계면활성제 분자의 극성 머리 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적인 패킹에 의존한다(Schott, Remington's Pharmaceutical Sciences에서, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

상 다이아그램을 활용하는 현상학적 접근법은 광범위하게 연구되었으며, 마이크로에멀젼을 제형화하는 방법의 폭넓은 지식을 당업자에게 부여하였다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335에서 참조). 종래 에멀젼과 비교하여, 마이크로에멀젼은 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정한 소적의 제형에 있어서 수-불용성 약물을 가용화하는 장점을 제공한다.

마이크로에멀젼의 제조에 이용되는 계면활성제는 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올리에이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올리에이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올리에이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올리에이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올리에이트(SO750), 데카글리세롤 데카올리에이트(DAO750)를 단독으로 또는 공계면활성제와 조합하여 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 에탄올, 1-프로판올 및 1-부탄올과 같은 주로 단쇄 알코올인 공계면활성제는 계면활성제 분자들 사이에서 발생된 빈 공간으로 인하여 계면활성제 필름으로 침투하고 그에 따라 무질서한 필름을 생성함으로써 계면 유동성을 증가시키는 역할을 한다. 그러나, 마이크로에멀젼은 당업계에 알려진 공계면활성제 및 무알코올 자가-유화 마이크로에멀젼 시스템의 이용 없이 제조될 수 있다. 수상은 통상적으로는 물, 약물의 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜의 유도체일 수 있지만, 여기에 한정되지 않는다. 유상은 Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간 사슬 (C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세리드, 폴리옥시에틸화 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알코올, 폴리글리콜화 글리세리드, 포화 폴리글리콜화 C8-C10 글리세리드, 식물성유 및 실리콘유와 같은 물질을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

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

본 발명의 마이크로에멀젼은 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라졸(Labrasol), 및 침투 향상제와 같은

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

iii. 미세입자

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

iv. 침투 향상제

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

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

계면활성제(또는 "표면-활성제")는 수용액에 용해되는 경우, 용액의 표면 장력 또는 수용액 및 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시켜 점막을 통해 iRNA의 흡수가 향상되는 화학적 실체이다. 담즙산염 및 지방산에 더하여, 그러한 침투 향상제는 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조); 및 FC-43과 같은 수소를 불소로 치환한 화합물의 에멀젼을 포함한다(Takahashi 등, J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

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

담즙의 생리학적 역할은 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진을 포함한다(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman 등. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935 참조). 다양한 천연 담즙산염 및 이들의 합성 유도체는 침투 향상제로서 작용한다. 따라서, "담즙산염"이라는 용어는 담즙의 합성 유도체 중 어느 하나뿐만 아니라 담즙의 자연 발생적 구성성분중 어느 하나를 포함한다. 적당한 담즙산염은 예를 들면, 콜산(또는 그 약학적으로 허용 가능한 나트륨염, 나트륨 콜레이트), 디히드로콜린산(나트륨 디히드로콜레이트), 데옥시콜린산(나트륨 데옥시콜레이트), 글루콜산(나트륨 글루콜레이트), 글리콜산(나트륨 글리콜레이트), 글리코데옥시콜린산(나트륨 글리코데옥시콜레이트), 타우로콜린산(나트륨 타우로콜레이트), 타우로데옥시콜산(나트륨 타우로데옥시콜레이트), 케노데옥시콜린산(나트륨 케노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 나트륨 타우로-24,25-디히드로-푸시데이트(STDHF), 나트륨 글리코디히드로푸시데이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE) (예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical

Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 판, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto 등, J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita 등, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583 참조)를 포함한다.

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

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

세포 수준에서 iRNA의 흡수를 향상시키는 작용제는 본 발명의 약학적 조성물 및 기타 조성물에 첨가될 수도 있다. 예를 들면, 리포펙틴(Junichi 등, 미국특허 번호 5,705,188 호)과 같은 양이온성 지질, 양이온성 글리세롤 유도체 및 폴리리신(Lollo 등, PCT 출원 WO 97/30731 호)과 같은 폴리양이온성 분자는 dsRNA의 세포 흡수를 향상시키는 것으로 알려져 있기도 하다. 상업적으로 이용 가능한 전달감염 시약의 예는 예를 들면, 다른 것들 중에서, Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™(Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™(Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™(Invitrogen; Carlsbad, CA), X-tremeGENE Q2 전달감염 시약(Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland), DOTAP 리포솜 전달감염 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), DOSPER 리포솜 전달감염 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), 또는 Fugene(Grenzacherstrasse, Switzerland), Transfectam® 시약(Promega; Madison, WI), TransFast™ 전달감염 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-20 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-50 시약(Promega; Madison, WI), DreamFect™(OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect(OZ Biosciences; Marseille, France), TransPassª D1 전달감염 시약(New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™(Invitrogen; San Diego, CA, USA), PerFectin 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), NeuroPORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 2 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), Cytofectin 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), BaculoPORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), TroganPORTER™ 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), 또는 HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA)을 포함한다.

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

v. 담체

본 발명의 특정 조성물은 제형에 담체 화합물도 포함한다. 본원에 사용된 "담체 화합물" 또는 "담체"는 비활성

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

vi. 부형제

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

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

핵산의 국소 투여용 제형은 살균 및 비살균 수용액, 알코올과 같은 통상적인 용매의 비수성 용액 또는 액체 또는 고체 베이스에서의 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 완충제, 희석제 및 기타 적당한 첨가제도 포함할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구가 아닌 투여에 적당한 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 이용될 수 있다.

적당한 약학적으로 허용 가능한 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

vii. 기타 구성요소

본 발명의 조성물은 약학적 조성물에서 종래 발견되는 기타 부가 구성요소를 당업계에 확립된 이용 수준에서 추가적으로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 조성물은 예를 들면, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 소염제와 같은 추가의 융합성인 약학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있거나, 염료, 풍미제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 증점제 및 안정화제와 같이, 본 발명의 조성물의 다양한 제형을 물리적으로 제형화하는데 유용한 추가적인 물질을 포함할 수 있다. 그러나, 그러한 물질은 첨가되는 경우, 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해해서는 안 된다. 제형은 살균될 수 있으며, 원한다면, 제형의 핵산(들)과 유해하게 반응하지 않는, 예컨대, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충제, 착색제, 풍미 및/또는 방향 물질 등과 같은 보조제와 혼합될 수 있다.

수성 현탁액은 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 포함할 수도 있다.

일부 실시형태들에 있어서, 본 발명에서 특징된 약학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-RNAi 메커니즘에 의하여 기능하고 용혈 장애를 치료하는데 유용한 하나 이상의 작용제를 포함한다. 그러한 작용제의 예는 소염제, 항-지방증제, 항-바이러스제 및/또는 항-섬유증제를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 또한, 실리마린과 같이 간을 보호하는데 흔히 이용되는 기타 물질은 본원에 기술된 iRNA와 연계하여 이용될 수도 있다. 간 질병을 치료하는데 유용한 기타 작용제는 텔비부딘, 엔테카비르 및 텔라프레비어와 같은 프로테아제

억제제 및 예를 들면, Tung 등, 미국 출원 공개 번호 2005/0148548, 2004/0167116, 및 2003/0144217 호; 및 Hale 등, 미국 출원 공개 번호 2004/0127488 호에 기술된 기타 작용제를 포함한다.

그러한 화합물의 독성 및 치료학적 효능은 예컨대, LD_{50}(개체군의 50%까지 치사하는 용량) 및 ED_{50}(개체군의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위해, 세포 배양 또는 실험 동물에 있어서 표준 약학적 절차에 의하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD50/ED50의 비율로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 보이는 화합물이 바람직하다.

세포 배양 분석법 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 투여량의 범위를 인간용으로 제형화하는데 이용될 수 있다. 본 발명에서 특징된 조성물의 투여량은 일반적으로 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 채용된 제형 및 활용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 본 발명에서 특징된 방법에 이용된 임의의 화합물에 대하여, 치료학적 유효 용량은 세포 배양 분석법으로부터 최초로 추정될 수 있다. 용량은, 상기 화합물의 순환 혈장 농도 범위, 또는 적절한 경우 세포 배양에서 결정된 바와 같이 IC_{50}(즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록(예컨대, 감소된 농도의 폴리펩티드를 달성) 동물 모델 내에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 더 정확하게 결정하는데 이용될 수 있다. 혈장 수준은 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피에 의하여 측정될 수 있다.

상기에서 토의된 바와 같이, 이의 투여뿐만 아니라, 본 발명에서 특징된 iRNA는 C5 발현에 의해 매개된 병적 과정의 치료에 효과적인 기타 알려진 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 좌우간, 투여하는 의사는 당업계에 알려지거나 본원에 기술된 효능의 표준 척도를 이용하여 관찰된 결과에 기초하여 iRNA 투여의 양 및 타이밍을 조정할 수 있다.

VI. C5 발현의 억제 방법

본 발명은 세포에서의 C5의 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 세포에서 C5의 발현을 억제하기 위한 유효량의 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시켜, 세포에서 C5의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

세포를 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계는 시험관 내 또는 생체 내에서 행해질 수 있다. 세포를 생체 내에서 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계는 피검자, 예를 들어, 인간 피검자 내의 세포 또는 세포의 군을 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 시험관 내 및 생체 내 접촉 방법의 조합도 또한 가능하다. 접촉시키는 단계는 상술된 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 또한, 세포를 접촉시키는 단계는 본원에 기술되거나 당업계에 공지되어 있는 임의의 리간드를 포함하는 표적화 리간드를 통해 달성될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 표적화 리간드는 탄수화물 모이어티, 예를 들어, $GalNAc_3$ 리간드 또는 RNAi 작용제를 관심 대상 부위, 예를 들어, 피검자의 간으로 유도하는 임의의 다른 리간드이다.

본원에 사용되는, "억제하는"이라는 용어는 "감소시키는", "침묵화하는", "하향조절하는" 및 기타 유사 용어와 교환가능하게 이용되며, 임의의 수준의 억제를 포함한다.

"C5의 발현을 억제하는"이라는 어구는 임의의 C5 유전자(예컨대, 마우스 C5 유전자, 생쥐 C5 유전자, 원숭이 C5 유전자 또는 인간 C5 유전자)뿐만 아니라 C5 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하는 의도이다. 따라서, C5 유전자는 야생형 C5 유전자, 돌연변이 C5 유전자 또는 유전자 조작된 세포, 세포의 그룹 또는 유기체의 맥락에서 형질전환 C5 유전자일 수 있다.

"C5 유전자의 발현을 억제하는"은 C5 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, C5 유전자의 발현의 적어도 부분적인 저해를 포함한다. C5 유전자의 발현은 C5 유전자 발현과 연관된 임의의 변수의 수준, 예컨대, C5 mRNA 수준, C5 단백질 수준, 또는 예를 들어, 총 용혈 보체의 척도로서의 CH_{50} 활성, 보체의 대체 경로의 용혈 활성을 측정하기 위한 AH_{50} 및/또는 혈관내 용혈 및/또는 혜모글로빈 수준의 척도로서 락테이트 탈수소효소(LDH) 수준에 기초하여, 또는 그의 변화에 기초하여 평가할 수 있다. C5a, C5b 및 가용성 C5b-9 복합체의 수준을 측정하여, C5 발현을 평가할 수 있다. 이러한 수준을 개별 세포 또는 예를 들어, 피검자로부터 유래된 시료를 포함하는 세포의 그룹에서 평가할 수 있다.

억제는 대조군 수준과 비교하여 C5 발현과 관련된 하나 이상의 변수들의 절대 또는 상대 수준의 감소에 의하여 측정될 수 있다. 대조군 수준은 당업계에 활용되는 임의의 형태의 대조군 수준, 예컨대, 투여전 기저 수준, 또

는 (예컨대, 완충제 유일 대조군 또는 비활성 작용제 대조군과 같은) 대조군으로 처리 또는 미처리된 유사한 피검자, 세포 또는 시료로부터 결정된 수준일 수 있다.

본 발명의 방법의 일부 실시형태들에서, C5 유전자의 발현은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 억제된다.

C5 유전자의 발현의 억제는 제1 세포 또는 세포의 군(그러한 세포는 예를 들어, 피검자로부터 유래된 시료에 존재할 수 있음)에 의해 발현되는 mRNA의 양의 감소에 의해 나타날 수 있으며, 여기서, C5 유전자가 전사되고, (예를 들어, 세포 또는 세포들을 본 발명의 RNAi 작용제와 접촉시키거나, 본 발명의 RNAi 작용제를 상기 세포가 존재하거나 존재하였던 피검자에게 투여함으로써) 제1 세포 또는 세포들의 군과 실질적으로 동일하지만, 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포들의 군(대조군 세포들)과 비교하여, C5 유전자의 발현이 억제되도록 처리된다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 억제는 처리된 세포에서 mRNA의 수준을 하기의 식을 사용하여 대조군 세포에서의 mRNA의 수준의 백분율로서 표현함으로써 측정된다:

$$\frac{(\text{대조군 세포에서의 mRNA}) - (\text{처리된 세포에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포에서의 mRNA})} * 100\%$$

대안적으로, C5 유전자의 발현의 억제는 기능적으로 C5 유전자 발현, 예를 들어, C5 단백질 발현, 헵시딘(hepcidin) 유전자 또는 단백질 발현 또는 조직 또는 혈청 중의 철 수준의 감소의 면에서 측정될 수 있다. C5 유전자 침묵화는 구성적으로 또는 게놈 조작에 의해, 그리고 당업계에 공지되어 있는 임의의 분석에 의해 C5를 발현하는 임의의 세포에서 결정될 수 있다. 간은 주요 C5 발현 부위이다. 기타 유의미한 발현 부위는 신장 및 자궁을 포함한다.

C5 단백질의 발현의 억제는 세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 C5 단백질의 수준(예를 들어, 피검자로부터 유래된 시료에 의해 발현되는 C5 단백질의 수준)의 감소에 의해 나타날 수 있다. mRNA 억제의 측정에 대하여 상기 설명된 바와 같이, 처리된 세포 또는 세포의 군에서의 단백질 발현 수준의 억제는 대조군 세포 또는 세포의 군에서의 단백질의 수준의 백분율로서 유사하게 표현될 수 있다.

C5 유전자의 발현의 억제를 측정하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포 또는 세포의 군은 본 발명의 RNAi 작용제와 접촉된 적이 없는 세포 또는 세포의 군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 세포 또는 세포의 군은 피검자를 RNAi 작용제로 처리하기 전에 개별 피검자(예를 들어, 인간 또는 동물 피검자)로부터 유래될 수 있다.

세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 C5 mRNA의 수준은 mRNA 발현을 측정하기 위한 당업계에 공지되어 있는 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 시료에서의 C5의 발현 수준은 전사된 폴리뉴클레오티드 또는 그의 부분, 예를 들어, C5 유전자의 mRNA를 검출함으로써 결정된다. RNA는 예를 들어, 산 페놀/구아니딘 이소티오시아네이트 추출(RNAzol B; Biogenesis), RNeasy RNA 제조 키트(Qiagen) 또는 PAXgene(PreAnalytix, Switzerland)을 사용하는 것을 포함하는 RNA 추출 기술을 사용하여 세포로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 혼성화를 사용하는 전형적인 분석 형식은 핵 런-온 분석(nuclear run-on assay), RT-PCR, RNase 보호 분석(Melton 등, Nuc. Acids Res. 12:7035), 노던 블롯팅(Northern blotting), 동소 혼성화(in situ hybridization) 및 마이크로어레이 분석을 포함한다.

일 실시형태에 있어서, C5의 발현 수준은 핵산 탐침을 사용하여 결정된다. 본원에 사용된, "탐침"이라는 용어는 특정 C5에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 탐침은 당업자에 의해 합성되거나, 적절한 생물학적 제제로부터 유래될 수 있다. 탐침은 특이적으로 표지되도록 설계될 수 있다. 탐침으로 사용될 수 있는 분자의 예에는 RNA, DNA, 단백질, 항체 및 유기 분자가 포함되나, 이들에 한정되지 않는다.

분리된 mRNA는 서던(Southern) 또는 노던 분석, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 분석 및 탐침 분석을 포함하나 이들에 한정되지 않는 혼성화 또는 증폭 분석에서 사용될 수 있다. mRNA 수준의 결정을 위한 하나의 방법은 분리된 mRNA를 C5 mRNA에 혼성화할 수 있는 핵산 분자(탐침)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, mRNA는 예를 들어, 아가로스 겔 위에 분리된 mRNA를 전개시키고, mRNA를 겔로부터 막, 예를 들면 니트로셀룰로오스로 옮김으로써, 고체 표면상에서 고정되고, 탐침과 접촉한다. 대안적 실시형태에 있어서, 탐침(들)은 고체 표면에 고정되고, 예를 들어, 아피매트릭스(Affymetrix) 유전자 칩 어레이에서 mRNA가 탐침(들)과 접촉된다. 당

업자는 C5 mRNA의 수준을 측정하는데 사용하기 위한 공지된 mRNA 검출방법들을 쉽게 적응시킬 수 있다.

시료 내의 C5의 발현 수준을 측정하기 위한 대안적 방법은 예를 들면, RT-PCR(Mullis의 미국 특허 제4,683,202호 (1987)에 개시된 실험예), 리가아제 연쇄반응(Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193), 자립 서열복제(Guatelli 등 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878), 전사 증폭 시스템(Kwoh 등 (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177), Q-베타 복제효소(Lizardi 등 (1988) Bio/Technology 6:1197), 회전환 복제(Lizardi 등, 미국 특허 제5,854,033호), 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법 후, 당업자에게 잘 알려진 기술들을 사용한 증폭된 분자의 검출에 의해, 시료 내 mRNA의 핵산 증폭 과정 및/또는 (cDNA를 제조하기 위한) 역전사효소를 포함한다. 그러한 분자들이 매우 적은 수로 존재한다면, 상기 검출 계획들이 핵산 분자들을 검출하는데 특히 유용하다. 본 발명의 특정 양태에서, C5의 발현수준은 정량적 형광원 RT-PCR(즉, TaqMan™ 시스템)에 의해 측정된다.

C5 mRNA의 발현 수준은 막 블롯(예를 들면, 노던, 서던, 도트 등과 같은 혼성화 분석법에 사용됨) 또는 마이크로웰, 시료 튜브, 젤, 비드 또는 섬유(또는 결합 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)를 사용하여 모니터링될 수 있다. 미국 특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조하며, 이는 이후에 본원에 포함된다. C5 발현 수준의 측정은 용액내 핵산 탐침을 사용하는 것을 포함할 수 있다.

바람직한 실시형태에 있어서, mRNA 발현 수준은 분지형 DNA(bDNA) 분석법 또는 실시간 PCR(qPCR)을 사용하여 측정된다. 상기 방법들의 용도는 본원에 설명되고, 실시예에 예시되어 있다.

C5 단백질 발현 수준은 단백질 수준의 측정 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 상기 방법들은 예를 들면, 전기영동법, 모세관 전기영동법, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박막 크로마토그래피(TLC), 고분산(hyperdiffusion) 크로마토그래피, 유체 또는 겔 침강반응, 흡수 분광법, 비색분석법, 분광분석법, 유동세포 분석법, 면역확산법(단일 또는 이중), 면역전기영동법, 웨스턴 블롯팅, 방사면역분석법(RIA), 효소-결합된 면역흡착 분석법(ELISA), 면역형광 분석법, 전기화학발광 분석법 등을 포함한다.

본원에 사용된 "시료"라는 용어는 피검자 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직뿐만 아니라 피검자로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직의 집합을 지칭한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 림프, 소변, 뇌척수액, 타액, 안 유체 등을 포함한다. 조직 시료는 조직, 기관 또는 국소화된 영역으로부터 나온 시료를 포함할 수 있다. 예를 들면, 시료는 특정 기관, 기관의 부분 또는 그러한 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 시료는 간(예컨대, 전 간(whole liver) 또는 간의 특정 분절 또는 예컨대, 간세포와 같이 간 내의 특정 유형의 세포)으로부터 유래될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, "피검자로부터 유래된 시료"는 피검자로부터 뽑은 혈액 또는 혈장을 지칭한다. 추가의 실시형태들에 있어서, "피검자로부터 유래된 시료"는 피검자로부터 유래된 간 조직을 지칭한다.

본 발명의 방법의 일부 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제는 RNAi 작용제가 피검자 내의 특정 부위에 전달되도록 피검자에게 투여된다. C5의 발현의 억제는 피검자 내의 특정 부위로부터의 유체 또는 조직으로부터 유래된 시료에서 C5 mRNA 또는 C5 단백질의 수준 또는 그의 수준의 변화의 측정을 사용하여 측정될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 상기 부위는 간이다. 상기 부위는 또한 전술된 부위 중 임의의 것으로부터의 세포의 세부항목 또는 하위그룹일 수도 있다. 또한, 상기 부위는 특정 수용체 유형을 발현하는 세포를 포함할 수 있다.

본원에 사용된, "세포를 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계"라는 어구는 임의의 가능한 수단에 의하여 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 세포를 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계는 세포를 시험관 내에서 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계 또는 세포를 생체 내에서 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 상기 접촉시키는 단계는 직접적으로 또는 간접적으로 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들면, RNAi 작용제는 방법을 수행하는 개인에 의하여 세포와 물리적으로 접촉하게 될 수 있거나, 대안적으로, RNAi 작용제를 이후에 세포와 접촉시키도록 하거나 접촉시키도록 유도하는 상황에 둘 수 있다.

세포를 시험관 내에서 접촉시키는 단계는 예를 들면, 세포를 RNAi 작용제와 함께 배양함으로써 수행될 수 있다. 세포를 생체 내에서 접촉시키는 단계는 예를 들면, RNAi 작용제를 세포가 위치하는 조직으로 또는 조직 근처에 주입하거나, RNAi 작용제가 이후에 접촉될 세포가 위치하는 조직에 도달하도록 RNAi 작용제를 다른 구역, 예컨대, 혈류 또는 피하 공간으로 주입함으로써 수행될 수 있다. 예를 들면, RNAi 작용제는 RNAi 작용제를 관심 대상인 부위, 예컨대, 간으로 향하게 하는 리간드, 예컨대, GalNAc3 리간드를 함유하고/함유하거나 결합될 수 있다. 시험관 내 및 생체 내 접촉 방법의 조합도 가능하다. 예를 들어, 세포는 RNAi 작용제와 시험관 내에서 접촉되고, 이후 피검자로 이식될 수도 있다.

일 실시형태에 있어서, 세포를 iRNA와 접촉시키는 단계는 세포로의 섭취 또는 흡수를 용이하게하거나 이루어지게 함으로써 "iRNA를 세포로 전달하는 것" 또는 "도입하는 것"을 포함한다. iRNA의 흡수 또는 섭취는 보조받지 않은 확산성 또는 활성 세포 과정를 통하거나 보조 작용제 또는 장치에 의하여 발생할 수 있다. iRNA를 세포를 도입하는 단계는 시험관 내 및/또는 생체 내에서 이루어질 수 있다. 예를 들면, 생체 내 도입을 위해, iRNA는 조직 부위로 주입되거나 전신으로 투여될 수 있다. 생체 내 전달은 그 전체 내용이 본원에 참조로서 포함되는, 미국 특허 번호 제5,032,401호 및 제5,607,677호 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2005/0281781호에 기술된 것들과 같이, 베타-글루칸 전달 시스템에 의하여 수행될 수도 있다. 세포로의 시험관 내 도입은 전기 천공법 및 리포펙션과 같이 당업계에 알려진 방법들을 포함한다. 다른 접근법들은 하기 본원에 기술되어 있고/있거나 당업계에 알려져 있다.

VII. 보체 성분 C5-관련 장애의 치료 또는 예방 방법

또한, 본 발명은 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 갖는 피검자에게 iRNA 작용제, iRNA 작용제를 포함하는 약학적 조성물, 본 발명의 iRNA를 포함하는 벡터를 투여하는 단계를 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 일부 양태들에서, 상기 방법은 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)을 피검자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

일 양태에서, 본 발명은 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 갖는 피검자의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 C5 유전자를 표적하는, 치료적 유효량의 iRNA 작용제 또는 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA 작용제를 포함하는 약학적 조성물을 피검자, 예를 들어, 인간에게 투여하여, C5 발현의 감소로 이익을 얻을 장애를 갖는 피검자를 치료하는 단계를 포함한다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 C5 유전자를 표적하는, 치료적 유효량의 iRNA 작용제 또는 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA 작용제를 포함하는 약학적 조성물, 및 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)을 피검자, 예를 들어, 인간에게 투여하여, C5 발현의 감소로 이익을 얻을 장애를 갖는 피검자를 치료하는 단계를 포함하는, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 갖는 피검자의 치료 방법을 제공한다.

일 양태에 있어서, 본 발명은 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 갖는 피검자에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 예방적 유효량의 iRNA 작용제, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA 또는 벡터를 피검자에게 투여하여, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애를 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 앓고 있는 피검자에서의 용혈의 예방 방법을 제공한다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 갖는 피검자에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 예방적 유효량의 iRNA 작용제, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA 또는 벡터, 및 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)을 피검자에게 투여하여, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애를 갖는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

본원에 사용된 "치료적 유효량"은 보체 성분 C5 관련 질병을 갖는 피검자에게 투여되는 경우, (예컨대, 기존 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 개선시키거나, 유지시킴으로써) 질병의 치료를 가져오는데 충분한, RNAi 작용제, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)의 양을 포함하는 의도이다. "치료적 유효량"은 RNAi 작용제 또는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 작용제의 투여 방법, 질병 및 그 중증도 및 치료될 피검자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 있다고 하면 기타 개인적 특성에 따라 달라질 수 있다.

본원에 사용된 "예방적 유효량"은 보체 성분 C5-관련 질병을 가지나, 질병의 증상을 아직(또는 현재) 경험하지 않거나 나타내지 않은 피검자 및/또는 보체 성분 C5-관련 질병이 발생할 위험이 있는 피검자, 예를 들어, 이식편 및/또는 이식을 가진 피검자, 예를 들어, 감작된 또는 동종이계 수여자, 패혈증을 갖는 피검자 및/또는 심근경색증을 갖는 피검자에게 투여되는 경우, 질병, 또는 질병의 하나 이상의 증상을 예방하거나 개선하는데 충분한 iRNA 작용제 또는 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)의 양을 포함하는 의도이다. 질병의 개선은 질병의 과정을 늦추거나 이후 발생하는 질병의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다.

"예방적 유효량"은 RNAi 작용제 또는 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 작용제, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여 방법, 질병의 위험 정도 및 치료할 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 있다고 하면 기타 개인적 특성에 따라 달라질 수 있다.

"치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"은 임의의 치료에 적용될 수 있는 합당한 이득/위험율에서 일부 원하는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 RNAi 작용제 또는 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)의 양도 포함한다. 본 발명의 방법에 채용되는 RNAi 작용제는 그러한 치료에 적용될 수 있는 합당한 이득/위험율을 생성하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 피검자, 예를 들어, C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자를 치료하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA 작용제의 용도를 제공한다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 피검자, 예를 들어, C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 얻을 피검자를 치료하기 위한, 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA 작용제 및 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)의 용도를 제공한다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피검자, 예를 들어, C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자, 예를 들어, C5 발현의 감소로 이득을 보게 되는 장애를 갖는 피검자, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS의 치료용 약제의 제조에서의, C5 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 작용제, 예를 들어, dsRNA 또는 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA 작용제를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)과 병용되는, 피검자, 예를 들어, C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS의 치료용 약제의 제조에서의, C5 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 작용제, 예를 들어, dsRNA 또는 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA 작용제를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 앓고 있는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 앓고 있는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한, 본 발명의 iRNA 작용제, 예를 들어, dsRNA 및 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)의 용도를 제공한다.

추가의 양태에 있어서, 본 발명은 C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 앓고 있는 피검자에서 적어도 하나의 증상의 예방용 약제의 제조에서의, 본 발명의 iRNA 작용제의 용도를 제공한다.

추가의 양태에 있어서, 본 발명은 C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 장애, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 앓고 있는 피검자에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위하여, 추가의 치료제, 예를 들어, 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예를 들어, 에쿨리주맙)과 병용되는 약제의 제조에서의, 본 발명의 iRNA 작용제의 용도를 제공한다.

일 실시형태에 있어서, C5를 표적으로 하는 iRNA 작용제는 예를 들어, 피검자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 조직 또는 체액 중 C5 수준이 적어도 약 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소되도록 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자에게 투여된 후에, 추가의 치료제(하기 기술된 바와 같음)가 피검자에게 투여된다.

추가의 치료제는 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 유도체일 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 항-보체 성분 C5 항체는 에쿨리주맙(SOLIRIS®) 또는 그의 항원-결합 단편 또는 유도체이다. 에쿨리주맙은 높은 친화성으로 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하고, C5a 및 C5b로의 C5의 절단을 억제하여, 최종 보체 복합

체 C5b-9의 생성을 억제하는 인간화 모노클로널 IgG2/4, 카파 경쇄 항체이다. 에쿨리주맙은 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 6,355,245호에 기술되어 있다.

본 발명의 iRNA 작용제 및 에쿨리주맙을 피검자에게 투여하는 단계를 포함하는 본 발명의 방법은 수막구균 백신을 피검자에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

추가의 치료제, 예를 들어, 에쿨리주맙 및/또는 수막구균 백신은 C5를 표적으로 하는 iRNA 작용제와 동시에 또는 상이한 시간에 피검자에게 투여될 수 있다.

더욱이, 추가의 치료제, 예를 들어, 에쿨리주맙은 C5를 표적으로 하는 iRNA 작용제와 동일한 제형에서, 또는 C5를 표적으로 하는 iRNA 작용제와 상이한 제형에서 피검자에게 투여될 수 있다.

에쿨리주맙 투여 양생법은 예를 들어, 에쿨리주맙(SOLIRIS®)에 대한 제품 삽입물(insert) 및 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 번호 2012/0225056호에 기술되어 있다. 보체 성분 C5-관련 질병, 예를 들어, PNH 또는 aHUS를 치료하기 위한 본 발명의 예시적인 방법에서, C5를 표적으로 하는 iRNA 작용제가 먼저, 피검자에서 C5 수준이 감소되도록(예를 들어, 적어도 약 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상) 피검자에게 투여된 후에(예를 들어, 피하), 에쿨리주맙은 SOLIRIS®에 대한 제품 삽입물에 기재된 것보다 더 낮은 용량으로 투여된다. 예를 들어, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여될 수 있다. 또한, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여될 수 있다. 피검자가 18세 미만이면, 에쿨리주맙은 4주 동안 주마다 약 900 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 1200 mg 미만의 제5 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 1200 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여되거나; 피검자가 18세 미만이면, 에쿨리주맙은 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 900 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 900 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여되거나; 피검자가 18세 미만이면, 에쿨리주맙은 2주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 600 mg 미만의 제3 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 600 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여되거나; 피검자가 18세 미만이면, 에쿨리주맙은 1주 동안 주마다 약 600 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여되거나; 피검자가 18세 미만이면, 에쿨리주맙은 1주 동안 주마다 약 300 mg 미만의 용량에 이어서, 약 1주 후에 약 300 mg 미만의 제2 용량에 이어서, 그 후 약 2주마다 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여될 수 있다. 피검자가 혈장분리교환술 또는 혈장 교환을 받고 있다면, 에쿨리주맙은 (에쿨리주맙의 가장 최근의 용량이 약 300 mg이었다면) 약 300 mg 미만의 용량으로 또는 (에쿨리주맙의 가장 최근의 용량이 약 600 mg 이상이었다면) 약 600 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여될 수 있다. 피검자가 혈장 주입을 받고 있다면, 에쿨리주맙은 (에쿨리주맙의 가장 최근의 용량이 약 300 mg 이상이었다면) 약 300 mg 미만의 용량으로 피검자에게 투여될 수 있다. 보다 낮은 용량의 에쿨리주맙은 에쿨리주막의 피하 또는 정맥내 투여를 가능하게 한다.

에쿨리주맙을 포함하는 본 발명의 병용 요법에서, 에쿨리주맙은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 피검자에게 예를 들어, 피하로 투여될 수 있다. 예를 들어, 에쿨리주맙은 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7 mg/kg, 7.5 mg/kg, 8 mg/kg, 8.5 mg/kg, 9 mg/kg, 9.5 mg/kg, 10 mg/kg, 10.5 mg/kg, 11 mg/kg, 11.5 mg/kg, 12 mg/kg, 12.5 mg/kg, 13 mg/kg, 13.5 mg/kg, 14 mg/kg, 14.5 mg/kg 또는 15 mg/kg의 용량으로 피검자에게 예를 들어 피하 투여될 수 있다.

본 발명의 방법 및 용도는 표적 C5 유전자의 발현이 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76 또는 약 80시간 동안 감소되도록, 본원에 기술된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 표적 C5 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상, 예를 들어, 약 1주, 2주, 3주 또는 약 4주 또는 그 이상 동안 감소된다.

본 발명의 방법 및 용도에 따른 dsRNA의 투여는 보체 성분 C5-관련 질병이 있는 환자에서 이러한 질병 또는 장

애의 중증도, 증후, 증상 및/또는 마커의 감소를 초래할 수 있다. 이러한 맥락에서 "감소"는 그러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 약 100%일 수 있다.

질병의 치료 또는 예방의 효능은 예를 들면, 질병 진행, 질병 회복, 증상 중증도, 통증 감소, 삶의 질, 치료 효과 지속에 필요한 약제의 용량, 질병 마커의 수준 또는 치료중이거나 예방을 위해 표적화된 주어진 질병에 적절한 임의의 다른 측정가능한 매개변수를 측정함으로써 평가될 수 있다. 그러한 매개변수들 중 어느 하나 또는 매개변수들의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들면, 용혈 장애의 치료의 효능은 예를 들면, LDH 및 CH_{50} 수준의 주기적 모니터링에 의하여 평가될 수 있다. 최초 값 판독과 나중 값 판독을 비교하여 의사에게 치료가 효과적인지의 여부에 대한 지시를 제공한다. 그러한 매개변수들 중 어느 하나 또는 매개변수들의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있다. C5를 표적으로 하는 iRNA 또는 그의 약학적 조성물의 투여와 관련하여, 보체 성분 C5-관련 질병에 "대하여 효과적인"은 임상적으로 적절한 방식으로 투여하게 되면 증상의 개선, 치유, 질병의 감소, 생명의 연장, 삶의 질의 개선 또는 보체 성분 C5-관련 질병 및 이와 관련된 원인 치료에 익숙한 의사에 의하여 일반적으로 긍정적이라고 인정되는 다른 효과와 같은, 환자의 적어도 통계적으로 유의한 분율에 대하여 유익한 효과가 생긴다는 것을 나타낸다.

치료 또는 예방 효과는 질병 상태의 하나 이상의 매개변수들에 있어서 통계적으로 유의한 개선이 있거나, 달리 예상되는 증상을 악화시키거나 진전시키지 않는 것에 의해 명백해진다. 일례로, 질병의 측정가능한 매개변수에 있어서 적어도 10%의 바람직한 변화 및 바람직하게는, 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 이상은 효과적인 치료를 나타낼 수 있다. 주어진 iRNA 약물 또는 그러한 약물의 제형에 대한 효능은 당업계에 알려진 바와 같이 주어진 질병에 대하여 실험적 동물 모델을 이용하여 판단될 수도 있다. 실험적 동물 모델을 이용하는 경우, 치료의 효능은 마커 또는 증상에 있어서 통계적으로 유의미한 감소가 관찰되는 경우 입증된다.

대안적으로, 효능은 임상적으로 받아들여지는 질병 중증도 등급 스케일, 일례로 류마티스 관절염 중증도 스케일(RASS)에 기초하여 진단의 당업자에 의하여 결정된 바와 같은 질병의 중증도의 감소에 의하여 측정될 수 있다. 예컨대, 적절한 스케일을 이용하여 측정된 질병의 중증도의 경감을 일어나게 하는 임의의 긍정적인 변화는 본원에 기술된 바와 같이 iRNA 또는 iRNA 제형을 이용하는 적절한 치료를 나타낸다.

피검자에는 치료적 유효량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.01 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.2 mg/kg, 2.3 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.5 mg/kg dsRNA, 2.6 mg/kg dsRNA, 2.7 mg/kg dsRNA, 2.8 mg/kg dsRNA, 2.9 mg/kg dsRNA, 3.0 mg/kg dsRNA, 3.1 mg/kg dsRNA, 3.2 mg/kg dsRNA, 3.3 mg/kg dsRNA, 3.4 mg/kg dsRNA, 3.5 mg/kg dsRNA, 3.6 mg/kg dsRNA, 3.7 mg/kg dsRNA, 3.8 mg/kg dsRNA, 3.9 mg/kg dsRNA, 4.0 mg/kg dsRNA, 4.1 mg/kg dsRNA, 4.2 mg/kg dsRNA, 4.3 mg/kg dsRNA, 4.4 mg/kg dsRNA, 4.5 mg/kg dsRNA, 4.6 mg/kg dsRNA, 4.7 mg/kg dsRNA, 4.8 mg/kg dsRNA, 4.9 mg/kg dsRNA, 5.0 mg/kg dsRNA, 5.1 mg/kg dsRNA, 5.2 mg/kg dsRNA, 5.3 mg/kg dsRNA, 5.4 mg/kg dsRNA, 5.5 mg/kg dsRNA, 5.6 mg/kg dsRNA, 5.7 mg/kg dsRNA, 5.8 mg/kg dsRNA, 5.9 mg/kg dsRNA, 6.0 mg/kg dsRNA, 6.1 mg/kg dsRNA, 6.2 mg/kg dsRNA, 6.3 mg/kg dsRNA, 6.4 mg/kg dsRNA, 6.5 mg/kg dsRNA, 6.6 mg/kg dsRNA, 6.7 mg/kg dsRNA, 6.8 mg/kg dsRNA, 6.9 mg/kg dsRNA, 7.0 mg/kg dsRNA, 7.1 mg/kg dsRNA, 7.2 mg/kg dsRNA, 7.3 mg/kg dsRNA, 7.4 mg/kg dsRNA, 7.5 mg/kg dsRNA, 7.6 mg/kg dsRNA, 7.7 mg/kg dsRNA, 7.8 mg/kg dsRNA, 7.9 mg/kg dsRNA, 8.0 mg/kg dsRNA, 8.1 mg/kg dsRNA, 8.2 mg/kg dsRNA, 8.3 mg/kg dsRNA, 8.4 mg/kg dsRNA, 8.5 mg/kg dsRNA, 8.6 mg/kg dsRNA, 8.7 mg/kg dsRNA, 8.8 mg/kg dsRNA, 8.9 mg/kg dsRNA, 9.0 mg/kg dsRNA, 9.1 mg/kg dsRNA, 9.2 mg/kg dsRNA, 9.3 mg/kg dsRNA, 9.4 mg/kg dsRNA, 9.5 mg/kg dsRNA, 9.6 mg/kg dsRNA, 9.7 mg/kg dsRNA, 9.8 mg/kg dsRNA, 9.9 mg/kg dsRNA, 9.0 mg/kg dsRNA, 10 mg/kg dsRNA, 15 mg/kg dsRNA, 20 mg/kg dsRNA, 25 mg/kg dsRNA, 30 mg/kg dsRNA, 35 mg/kg dsRNA, 40 mg/kg dsRNA, 45 mg/kg dsRNA 또는 약 50 mg/kg dsRNA가 투여될 수 있다. 인용된 값의 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

특정 실시형태들에 있어서, 예를 들어, 본 발명의 조성물이 본원에 기술된 바와 같은 dsRNA 및 지질을 포함하는 경우에, 피검자에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약

0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이 투여될 수 있다. 인용된 값의 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

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

다른 실시형태에 있어서, 예를 들어, 본 발명의 조성물이 본원에 기술된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, 피검자에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/mg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kb, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/mg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kb, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/mg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kb, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/mg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kb, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/mg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kb, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량이 투여될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물이 본원에 기술된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, 피검자에는 치료량의 약 10 내지 약 30 mg/kg의 dsRNA가 투여될 수 있다. 인용된 값의 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

예를 들어, 피검자는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4,

7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 투여될 수 있다. 인용된 값의 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

iRNA는 소정의 기간 예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 및 21, 22, 23, 24 또는 약 25분 기간에 걸쳐, 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는 예를 들어, 정기적으로, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 이상 동안 주마다, 격주로(즉, 2주마다) 반복될 수 있다. 초기 치료 양생법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안 주마다 또는 격주로의 투여 후에, 투여는 6개월 또는 1년 또는 그 이상 동안 월 1회 반복될 수 있다.

iRNA의 투여는 예를 들어, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 구획에서 C5 수준을 적어도 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소시킬 수 있다.

iRNA의 전체 용량을 투여하기 이전에, 환자는 5% 주입과 같이 더 적은 용량을 투여받을 수 있으며, 알러지 반응과 같은 불리한 효과에 대하여 모니터링될 수 있다. 다른 예에 있어서, 환자는 증가된 사이토카인(예컨대, TNF-알파 또는 INF-알파) 수준과 같이 원하지 않는 면역자극 효과에 대하여 모니터링될 수 있다.

본 발명에 따른 조성물 또는 그로부터 제조된 약학적 조성물은 C5 발현에 대한 억제 효과 때문에, 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

본 발명의 iRNA는 "네이키드(naked)" 형태 또는 "유리 iRNA"로서 투여될 수 있다. 네이키드 iRNA는 약학적 조성물의 부재 하에서 투여된다. 네이키드 iRNA는 적당한 완충 용액 내에 있을 수 있다. 완충 용액은 아세트산염, 시트르산염, 프롤라민, 탄산염 또는 인산염, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 완충 용액은 인산염 완충 염수(PBS)이다. iRNA를 포함하는 완충 용액의 pH 및 오스몰농도는 피검자에게 투여하기에 것이 적합하도록 조정될 수 있다.

대안적으로, 본 발명의 iRNA는 약학적 조성물, 예를 들어, dsRNA 리포좀 제형으로서 투여될 수 있다.

C5 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자는 본원에 기술된 바와 같은 보체 성분 C5-관련 질병 또는 장애를 갖는 것들이다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 천식을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 류마티스 관절염을 갖는다. 또 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 전신 홍반성 루푸스를 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 사구체신염을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 건선을 갖는다. 또 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 피부근염 수포성 유천포창을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 비정형 용혈요독 증후군(aHUS)을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 쉬가 독소 이. 콜라이-관련 용혈성 요독 증후군을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 중증근육무력증을 갖는다. 또 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 시신경척수염을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 고밀도침착병을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 C3 신장병증을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 연령-관련 황반 변성을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 저온응집병을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 항-호중구 세포질 항체-관련 혈관염을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 체액 및 혈관 이식 거부를 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 이식편 기능이상을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 심근 경색증을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 감작된 이식 수여자이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자는 패혈증을 갖는다.

C5 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 얻을 피검자의 치료는 치료적 및 예방적(예를 들어, 피검자는 감작된(또는 동종이계) 이식 수술을 겪을 것임) 처치를 포함한다.

본 발명은 추가로 다른 약제 및/또는 다른 치료 방법, 예를 들어, 알려져 있는 약제 및/또는 알려져 있는 치료 방법, 예를 들어, 이들 장애를 치료하기 위해 현재 채용되는 것들과 병용하여, C5 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자를 치료하기 위한, iRNA 작용제 또는 그의 약학적 조성물의 방법 및 용도(iRNA 작용제 또는 iRNA 작용제 및 항-보체 성분 C5 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 약학적 조성물의 방법 및 용도 포함)를 제공한다. 예를 들어, 특정 실시형태들에 있어서, C5를 표적으로 하는 iRNA는 본원의 다른 곳에서 기술된 바와 같은 보체 성분 C5-관련 질병을 치료하는데 유용한 작용제와 병용 투여된다.

예를 들어, C5 발현의 감소를 이득을 보게 되는 피검자, 예를 들어, 보체 성분 C5-관련 질병을 갖는 피검자의 치료에 적당한 추가의 치료제 및 치료 방법은 혈장교환술, 혈전용해 요법(예를 들어, 스트렙토키나아제), 항혈소판제, 엽산, 코르티코스테로이드; 면역억제제; 에스트로겐, 메토트렉세이트, 6-MP, 아자티오프린 설파살라진, 메살라진, 올살라진, 클로로퀴닌/하이드록시클로퀸, 펜실라민, 아우로티오말레이트(근육내 및 경구), 아자티오프린, 콜히친, 코르티코스테로이드(경구, 흡입 및 국소 주사), 베타-2 아드레날린성 수용체 효능제(살부타몰, 터부탈린, 살메테랄), 잔틴(테오필린, 아미노필린), 크로모글리케이트, 네도크로밀, 케토티펜, 이프라트로퓸 및 옥시트로퓸, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 레플루노마이드, NSAID, 예를 들면, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 효능제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린성 작용제, 전염증성 사이토카인, 예를 들면, TNF-α 또는 IL-1(예를 들어, IRAK, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제)에 의해 신호전달을 간섭하는 작용제, IL-1β 전환 효소 억제제, TNFα 전환 효소(TACE) 억제제, T-세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 아자티오프린, 6-머캅토푸린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 용해성 사이토카인 수용체 및 그의 유도체(예를 들어, 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체 및 유도체 p75TNFRIgG(Enbrel™ 및 p55TNFRIgG(레네르셉트)), sIL-1RI, sIL-1RII 및 sIL-6R), 항염증성 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGFβ), 셀레콕시브, 엽산, 하이드록시클로퀸 설페이트, 로페콕시브, 에타너셉트, 인플릭시모노클로널 항체, 나프록센, 발데콕시브, 설파살라진, 메틸프레드니솔론, 멜록시캄, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 금 나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세토나이드, 프로폭시펜 나프실레이트/apap, 폴레이트, 나부메톤, 디클로페낙, 피록시캄, 에토돌락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 hcl, 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나킨라, 인간 재조합체, 트라마돌 hcl, 살살레이트, 술린닥, 시아노코발라민/fa/피리독신, 아세트아미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 프레드니솔론, 모르핀 설페이트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민 설프/콘드로이친, 아미트립틸린 hcl, 설파디아진, 옥시코돈 HCl/아세트아미노펜, 올로파타딘 hcl, 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 사이클로포스파미드, 리툭시모노클로널 항체, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, 항-IL-18, 항-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801, 메소프람, 사이클로스포린, 사이토카인 억제 항-염증 약물(들)(CSAID); CDP-571/BAY-10-3356(인간화 항-TNFα 항체; 셀테크(Celltech)/Bayer); cA2/인플릭시모노클로널 항체(키메라 항-TNFα 항체; Centocor); 75 kdTNFR-IgG/에타너셉트(75 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; 이뮤넥스(Immunex); 예를 들어, (1994) Arthr. Rheum. 37: S295; (1996) J. Invest. Med. 44: 235A 참조); 55 kdTNF-IgG(55 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396(비-고갈 영장류화된 항-CD4 항체; IDEC/SmithKline; 예를 들어, (1995) Arthr. Rheum. 38: S185 참조); DAB 486-IL-2 및/또는 DAB 389-IL-2(IL-2 융합 단백질; Seragen; 예를 들어, (1993) Arthrit. Rheum. 36: 1223 참조); 항-Tac(인간화된 항-IL-2Rα; Protein Design Labs/Roche); IL-4(항염증 사이토카인; DNAX/Schering); IL-10(SCH 52000; 재조합 IL-10, 항-염증 사이토카인; DNAX/Schering); IL-4; IL-10 및/또는 IL-4 효능제(예를 들어, 효능제 항체); IL-1RA(IL-1 수용체 길항제; Synergen/Amgen); 아나킨라(Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF(가용성 TNF 결합 단백질; 예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement)): S284; (1995) Amer. J. Physiol. - Heart and Circ. Physiol. 268: 37-42 참조); R973401(포스포디에스테라아제 IV형 억제제; 예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S282 참조); MK-966(COX-2 억제제; 예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S81 참조); 일로프로스트(Iloprost)(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S82 참조); 메토트렉세이트; 탈리도미드(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S282 참조) 및 탈리도미드-관련 약물(예를 들어, Celgen); 레플루노미드(항-염증 및 사이토카인 억제제; 예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S131; (1996) Inflamm. Res. 45: 103-107 참조); 트라넥삼산(플라스미노겐 활성화의 억제

제; 예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S284 참조); T-614(사이토카인 억제제; 예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S282 참조); 프로스타글란딘 E1(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S282 참조); 테니답(Tenidap)(비-스테로이드성 항-염증 약물; 예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S280 참조); 나프록센(Naproxen)(비-스테로이드성 항-염증 약물; 예를 들어, (1996) Neuro. Report 7: 1209-1213 참조); 멜록시캄(Meloxicam)(비스테로이드성 항-염증 약물); 이부프로펜(Ibuprofen)(비스테로이드성 항-염증 약물); 피록시캄(Piroxicam)(비-스테로이드성 항-염증 약물); 디클로페낙(비스테로이드성 항-염증 약물); 인도메타신(Indomethacin)(비스테로이드성 항-염증 약물); 설파살라진(Sulfasalazine)(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S281 참조); 아자티오프린(Azathioprine)(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S281 참조); ICE 억제제(효소 인터류킨-1β 전환 효소의 억제제); zap-70 및/또는 lck 억제제(티로신 키나제 zap-70 또는 lck의 억제제); VEGF 억제제 및/또는 VEGF-R 억제제(혈관 내피 세포 성장 인자 또는 혈관 내피 세포 성장 인자 수용체의 억제제; 혈관신생의 억제제); 코르티코스테로이드 항-염증 약물(예를 들어, SB203580); TNF-컨버타아제 억제제; 항-IL-12 항체; 항-IL-18 항체; 인터류킨-11(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S296 참조); 인터류킨-13(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S308 참조); 인터류킨-17 억제제(예를 들어, (1996) Arthr. Rheum. 39(9 (supplement): S120 참조); 금; 페니실라민; 클로로퀸; 클로람부실; 하이드록시클로로퀸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 전체 림프구 자극; 항-흉선세포 글로불린; 항-CD4 항체; CD5-독소; 경구 투여된 펩티드 및 콜라겐; 로벤자리트 이나트륨; 사이토카인 조절제(CRA) HP228 및 HP466(Houghten Pharmaceuticals, Inc.); ICAM-1 안티센스 포스포로티오에이트 올리고-데옥시뉴클레오티드(ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); 가용성 보체 수용체 1(TP10; T Cell Sciences, Inc.); 프레드니손; 오르고테인(orgotein); 글리코사미노글리칸 폴리설페이트; 미노사이클린(minocycline); 항-IL2R 항체; 해양 및 식물 지질(어류 및 식물 종자 지방산; 예를 들어, DeLuca et al. (1995) Rheum. Dis. Clin. North Am. 21:759-777 참조); 아우라노핀; 페닐부타존; 메클로페남산; 플루페남삼; 정맥내 면역 글로불린; 질레우톤; 아자리빈; 미코페놀산(RS-61443); 타크롤리무스(FK-506); 시롤리무스(라파마이신); 아미프릴로즈(테라펙틴); 클라드리빈(2-클로로데옥시아데노신); 메토트렉세이트; bcl-2 억제제(Bruncko, M. et al. (2007) J. Med. Chem. 50(4): 641-662 참조); 항바이러스 및 면역-조절제, KDR의 소분자 억제제, Tie-2의 소분자 억제제; 메토트렉세이트; 프레드니손; 셀레콕시브; 엽산; 히드록시클로로퀸 설페이트; 로페콕시브; 에타너셉트; 인플릭시모노클로널 항체; 레플루노미드; 나프록센; 발데콕시브; 설파살라진; 메틸프레드니솔론; 이부프로펜; 멜록시캄; 메틸프레드니솔론 아세테이트; 금 나트륨 티오말레이트; 아스피린; 아자티오프린; 트리암시놀론 아세토나이드; 프로폭시펜 나프실레이트/apap; 폴레이트; 나부메톤; 디클로페낙; 피록시칸; 에토돌락; 디클로페낙 나트륨; 옥사프로진; 옥시코돈 hcl; 하이드로코돈 비타르트레이트/apap, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨; 펜타닐; 아나킨라; 인간 재조합체; 트라마돌 hcl; 살살레이트; 술린닥; 시아노코발라민/fa/피리독신; 아세트아미노펜; 알렌드로네이트 나트륨; 프레드니솔론; 모르핀 설페이트; 리도카인 하이드로클로라이드; 인도메타신; 글루코사민 설페이트/콘드로이틴; 사이클로스포린; 아미트립틸린 hcl; 설파디아진; 옥시코돈 hcl/아세트아미노펜; 올로파타딘 hcl; 미소프로스톨; 나프록센 나트륨; 오메프라졸; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로포스파미드; 리툭시모노클로널 항체; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-IG; IL-18 BP; IL-12/23; 항-IL 18; 항-IL 15; BIRB-796; SCIO-469; VX-702; AMG-548; VX-740; 로플루밀라스트(Roflumilast); IC-485; CDC-801; 메소프람, 알부테롤, 살메테롤/플루티카손, 몬테루카스트 나트륨, 플루티카손 프로피오네이트, 부데소니드, 프레드니손, 살메테롤 크시나포에이트, 레발부테롤 hcl, 알부테롤 설페이트/이프라트로피움, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 이프라트로피움 브로마이드, 아지트로마이신, 피르부테롤 아세테이트, 프레드니솔론, 무수 테오필린, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 클라리트로마이신, 자피를루카스트, 포르모테롤 푸마레이트, 인플루엔자 바이러스 백신, 메틸프레드니솔론, 아목시실린 트리하이드레이트, 플루니솔리드, 알러지 주입, 크로몰린 나트륨, 펙소페나딘 하이드로클로라이드, 플루니솔리드/멘톨, 아목시실린/클라불라네이트, 레보플록사신, 흡입 보조 장치, 구아니페네신, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 목시플록사신 hcl, 독시사이클린 하이클레이트, 구아이페네신/d-메토르판, p-에페드린/cod/클로르페니르, 가티플록사신, 세티리진 하이드로클로라이드, 모메타손 푸로에이트, 살메테롤 크시나포에이트, 벤조나테이트, 세팔렉신, pe/하이드로코돈/클로르페니르, 세티리진 hcl/슈도에페드, 페닐에프린/cod/프로메타진, 코데인/프로메타진, 세프프로질, 덱사메타손, 구아이페네신/슈도에페드린, 클로르페니라민/하이드로코돈, 네도크로밀 나트륨, 테르부탈린 설페이트, 에피네프린, 메틸프레드니솔론, 메타프로테레놀 설페이트, 아스피린, 니트로글리세린, 메토프롤롤 타르트레이트, 에녹사파린 나트륨, 헤파린 나트륨, 클로피도그렐 비설페이트, 카르베딜롤, 아테놀롤, 모르핀 설페이트, 메토프롤롤 석시네이트, 와파린 나트륨, 리시노프릴, 이소소르비드 모노니트레이트, 디곡신, 푸로세미드, 심바스타틴, 라미프릴, 테넥테플라제, 에날라프릴 말레이트, 토르세미드, 레타바세, 로사르탄 칼륨, 퀴나프릴 hcl/mag carb, 부메타니드, 알테플라제, 에날

라프릴라트, 아미오다론 하이드로클로라이드, 티로피반 hcl m-하이드레이트, 딜티아젬 하이드로클로라이드, 캅토프릴, 이르베사르탄, 발사르탄, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리도카인 하이드로클로라이드, 에프티피바티드, 세파졸린 나트륨, 아트로핀 설페이트, 아미노카프로산, 스피로놀락톤, 인터페론, 소탈롤 하이드로클로라이드, 염화칼륨, 도쿠세이트 나트륨, 도부타민 hcl, 알프라졸람, 프라바스타틴 나트륨, 아토르바스타틴 칼슘, 미다졸람 하이드로클로라이드, 메페리딘 하이드로클로라이드, 이소소르비드 디니트레이트, 에피네프린, 도파민 하이드로클로라이드, 비발리루딘, 로수바스타틴, 에제티미베/심바스틴, 아바시미베 및 카리포리드를 포함한다.

iRNA 작용제(및/또는 항-보체 성분 C5 항체) 및 추가의 치료제 및/또는 치료는 동시에 및/또는 동일한 조합물에서 예를 들어, 비경구적으로 투여되거나, 추가의 치료제가 개별 조성물의 부분으로서 또는 개별 시간에 및/또는 당업계에 알려져 있거나 본원에 기술된 다른 방법에 의해, 투여될 수 있다.

또한, 본 발명은 세포에서 보체 성분 C5 발현을 감소시키고/거나 억제시키기 위한 본 발명의 iRNA 작용제 및/또는 본 발명의 iRNA 작용제를 함유하는 조성물의 이용 방법을 제공한다. 다른 양태들에 있어서, 본 발명은 세포에서 C5 발현을 감소시키고/거나 억제하는데 사용하기 위한 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태들에 있어서, 세포에서 C5 발현을 감소하고/거나 억제하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다.

상기 방법 및 용도는 세포를 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA와 접촉시키는 단계 및 C5 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 세포를 유지시켜, 세포에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

유전자 발현의 감소는 당업계에 알려져 있는 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, C5 발현의 감소는 당업자에게 통상적인 방법, 예를 들어, 노던 블롯팅, qRT-PCR을 사용하여 C5의 mRNA 발현 수준을 결정함으로써, 당업자에게 통상적인 방법, 예를 들어, 웨스턴 블롯팅, 면역학적 기술, 유세포측정 방법, ELISA를 사용하여 C5의 단백질 수준을 결정함으로써, 및/또는 C5의 생물학적 활성을 결정함으로써, 예를 들어, CH_{50} 또는 AH_{50} 용혈 분석법에 의해, 및/또는 보체 시스템과 관련된 하나 이상의 분자, 예를 들어, C5 생성물, 예를 들어, C5a 및 C5b(또는 시험관내 환경에서, 예를 들어, 용혈)의 생물학적 활성을 결정함으로써 측정될 수 있다.

본 발명의 방법 및 용도에서, 세포는 시험관내 또는 생체내에서 접촉될 수 있으며, 다시 말하면, 세포는 피검자 내에 존재할 수 있다. 세포가 피검자 내에 존재하는 본 발명의 실시형태들에 있어서, 상기 방법은 세포를 항-보체 성분 C5 항체, 예를 들어, 에쿨리주맙과 접촉시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

본 발명의 방법을 사용한 치료에 적당한 세포는 C5 유전자를 발현하는 임의의 세포일 수 있다. 본 발명의 방법 및 용도에서 사용하기에 적당한 세포는 포유류 세포, 예컨대, 영장류 세포(예컨대, 인간 세포 또는 비인간 영장류 세포, 예컨대, 원숭이 세포 또는 침팬지 세포), 비영장류 세포(예컨대, 소 세포, 돼지 세포, 낙타 세포, 라마 세포, 말 세포, 염소 세포, 토끼 세포, 양 세포, 햄스터, 기니 피그 세포, 고양이 세포, 개 세포, 생쥐 세포, 마우스 세포, 사자 세포, 호랑이 세포, 곰 세포 또는 버팔로 세포), 조류 세포(예컨대, 오리 세포 또는 거위 세포) 또는 고래 세포일 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 세포는 인간 세포, 예컨대, 인간 간 세포일 수 있다.

C5 발현은 세포에서 적어도 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 약 100% 억제될 수 있다.

본 발명의 생체 내 방법 및 용도는 iRNA를 포함하는 조성물을 피검자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, iRNA는 치료받는 포유류의 C5 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 치료받는 유기체가 인간과 같은 포유류인 경우, 조성물을 두개 내(예컨대, 뇌실 내, 뇌실질 내 및 척수강 내), 근육내, 경피, 기도(에어로졸), 비강, 직장 및 국소(협측 및 설하를 포함) 투여를 포함하여, 피하, 정맥내, 경구, 복막 내 또는 비경구 경로를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는, 당업계에 알려진 임의의 수단에 의하여 투여될 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 조성물은 피하 또는 정맥내 주입 또는 주사에 의하여 투여된다.

일부 실시형태들에 있어서, 투여는 데포 주사를 통한 것이다. 데포 주사는 오랜 시간에 걸쳐서 일관된 방식으로 iRNA를 방출할 수 있다. 따라서, 데포 주사는 요망되는 효과, 예컨대, 요망되는 C5의 억제 또는 치료적 또는 예

방적 효과를 얻는데 필요한 용량 투여의 빈도를 감소시킬 수 있다. 데포 주사는 더 일관적인 혈청 농도를 제공할 수도 있다. 데포 주사는 피하 주사 또는 근육 내 주사를 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 데포 주사는 피하 주사이다.

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

투여의 양식은 국소 또는 전신 치료가 원하는지의 여부에 기초하여 그리고 치료되는 부분에 기초하여 선택될 수 있다. 투여의 경로 및 부위는 표적화를 향상시키기 위해 선택될 수 있다.

일 양태에 있어서, 본 발명은 포유류, 예를 들어, 인간에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 방법도 제공한다. 또한, 본 발명은 포유류에서 C5 유전자의 발현을 억제하는데 사용하기 위한 포유류의 세포에서 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 포유류에서 C5 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 포유류의 세포에서 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

상기 방법 및 용도는 포유류의 세포에서 C5 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 포유류, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계 및 포유류를 C5 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 포유류에서 C5 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 상기 방법은 항-보체 성분 C5 항체, 예를 들어, 에쿨리주맙을 피검자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

유전자 발현의 감소는 당업계에 알려진 임의의 방법 및 본원에 기술된 방법, 예컨대, 본원에 기술된 qRT-PCR에 의하여 평가될 수 있다. 단밸질 생성의 감소는 당업계에 알려진 임의의 방법 및 본원에 기술된 방법, 예컨대, ELISA에 의하여 평가될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 세공(puncture) 간 생검 시료는 C5 유전자 및/또는 단백질 발현에 있어서 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서 소용된다. 다른 실시형태에 있어서, 혈액 시료는 C5 유전자 및/또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로 소용된다. 다른 실시형태들에 있어서, C5 유전자의 발현의 감소는 예를 들어, C5 경로의 유전자, 예를 들어, C5a, C5b 및 가용성 C5b-9의 발현 및/또는 활성을 결정함으로써 간접적으로 모니터링된다(예를 들어, 도 1 참조). 예를 들어, CD59의 활성을 모니터링하여, C5 유전자의 발현의 억제를 결정할 수 있다. 시료, 예를 들어, 혈액 또는 간 시료 중 CH_{50}, AH_{50}, 혈전 형성 및/또는 혈청 락테이트 탈수소효소(LDH)도 또한 측정될 수 있다. 적당한 분석법이 하기 실시예 섹션에 더 기술되어 있다.

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

실시예

실시예 1. iRNA 합성

시약의 공급처

시약의 공급처가 본원에 명시적으로 주어지지 않는 경우, 그러한 시약은 분자 생물학에서의 응용을 위한 품질/순도 표준으로 분자 생물학을 위한 시약의 임의의 공급처로부터 수득될 수 있다.

전사물

siRNA 설계를 수행하여, NCBI 유전자 데이터베이스(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/)에 주석을 단 인간, 레서스(마카카 물라타), 마우스 및 생쥐 C5 전사물을 표적으로 하는 siRNA를 동정하였다. 설계에는 NCBI RefSeq 집합으로부터 하기 전사물들을 이용하였다: 인간 - NM_001735.2; 레서스 - XM_001095750.2; 마우스 - NM_010406.2; 생쥐 - XM_345342.4. 오직 인간 및 레서스 전사물만; 오직 인간, 레서스 및 마우스 전사물만; 오

직 인간, 레서스, 마우스 및 생쥐 전사물만; 및 오직 마우스 및 생쥐 전사물만 일치되는 듀플렉스를 함유하는 뱃치를 포함하나 이들에 한정되지 않는 몇몇 개별 뱃치에서 siRNA 듀플렉스를 설계하였다. 열거된 인간 전사물 및 각각의 뱃치 설계에서 고려되는 다른 종 전사물(상기)과 100% 동일성을 공유하는 모든 siRNA 듀플렉스를 설계하였다.

siRNA 설계, 특이성 및 효능 예측

모든 가능한 19mer의 예측되는 특이성을 각각의 서열로부터 예측하였다. 이어서, 7개 초과의 뉴클레오티드 반복체가 결여된 후보 19mer를 선택하였다. 이들 2971개의 후보 인간/레서스, 142개의 인간/레서스/마우스, 54개의 인간/레서스/마우스/생쥐 및 807개의 마우스/생쥐 siRNA를 파이선 스크립트(python script) 'BruteForce.py'에서 구현되는 포괄적인 "무작위 대입(brute-force)" 알고리즘을 이용한 적절한 전사체(transcriptome)(인간, 레서스, 개, 마우스 또는 생쥐 NCBI Refseq 세트 내의 NM_ 및 XM_ 기록의 세트로 정의됨)에 대한 광범위한 검색에 사용하였다. 다음으로, 스크립트는 전사물-올리고 정렬을 분석하여 siRNA와 임의의 잠재적인 '오프-표적' 전사물 간의 미스매치들의 위치 및 수에 기반한 점수를 발생시켰다. 오프-표적 점수는 가중되어 분자의 5' 말단으로부터 2-9 위치인 siRNA의 '시드(seed)' 영역에서 차이를 강조한다.

무작위-대입 검색으로부터 각각의 올리고-전사물 쌍은 개별 미스매치 점수들을 합함으로써 미스매치 점수가 주어지고; 위치 2-9 내의 미스매치들은 2.8로 계산되었고, 절단 부위 위치 10-11 내의 미스매치는 1.2로 계산되었으며, 영역 12-19 내의 미스매치들은 1.0으로 계산되었다. 추가적인 오프-표적 예측은 각각의 올리고의 3개의 상이한 시드-유래된 6량체로부터 유래된 7량체 및 8량체의 빈도를 비교함으로써 수행되었다. 5' 시작에 대한 2-7 위치로부터의 6량체를 이용하여 2개의 7량체 및 1개의 8량체를 생성하였다. '7량체 1'은 6량체에 3'-A를 첨가하여 생성하였고; 7량체 2는 6량체에 5'-A를 첨가하여 생성하였으며, 8량체는 6량체의 5'- 및 3'- 양 말단들에 A를 첨가함으로써 생성하였다. (코딩 영역 'CDS'의 말단이 분명히 정의되어 있는 NCBI의 Refseq 데이터베이스로부터 전사체의 하위서열로 정의된) 인간, 레서스, 마우스 또는 생쥐 3'-UTRome에서의 8량체 및 7량체의 빈도는 미리 산출하였다. 8량체 빈도는 8량체 빈도들의 범위로부터 중간 값을 이용하여 7량체 빈도로 정규화되었다. 이후, 'mirSeedScore'는 ((3 × 정규화된 8량체 계수) + (2 × 7량체 2 계수) + (1 × 7량체 1 계수))의 합을 계산함으로써 계산되었다.

siRNA 양 가닥을 계산된 점수에 따라 특이성의 범주에 할당하였다: 3을 초과하는 점수는 고도로 특이적인 것으로, 3과 동일한 점수는 특이적인 것 및 2.2에서 2.8 사이의 점수는 적당히 특이적인 것으로 한다. 듀플렉스는 안티센스 가닥의 특이성에 의해 분류하고, 안티센스 올리고가 제1 위치에서 GC가 결여되어 있고, 위치 13 및 14 둘 모두에서 G가 결여되어 있으며, 시드 영역 내에 3개 이상의 U 또는 A를 갖는 듀플렉스를 선택하였다.

GalNaC-컨쥬게이트된 듀플렉스에 있어서, 안티센스 19mer(상기 기술)를 표적-상보성 서열의 23개 뉴클레오티드로 연장시킴으로써 센스 21mer 및 안티센스 23mer 올리고를 설계하였다. 설계 뱃치에 포함된 모든 종 전사물을 상보성에 대하여 점검하였다. 적어도 2개의 종에서 100% 서열 상보성을 유지하는 23mer만을 사용하였다. 각각의 듀플렉스에 있어서, 센스 21mer를 안티센스 가닥의 처음 21개 뉴클레오티드의 역 상보물로 특정하였다.

siRNA 서열 선택

인간/레서스 유래의 총 23개 센스 및 23개 안티센스, 인간/레서스/마우스 유래의 6개 센스 및 6개 안티센스, 인간/레서스/마우스/마우스/생쥐 유래의 6개 센스 및 6개 안티센스 및 마우스/생쥐 유래의 13개 센스 및 13개 안티센스 siRNA 19mer 올리고를 합성하고, 듀플렉스로 형성하였다.

상기 19mer 세트를 GalNac 컨쥬게이트 설계를 위해 21/23mer 듀플렉스로 연장시키고, 그들의 신규한 종 일치에 따라 재분류하였다. 인간/레서스 유래의 27개 센스 및 27개 안티센스, 인간/레서스/마우스 유래의 1개 센스 및 1개 센스, 인간/레서스/생쥐 유래의 3개 센스 및 3개 안티센스, 인간/레서스/마우스/생쥐 유래의 4개 센스 및 4개 안티센스, 및 마우스/랫트 유래의 13개 센스 및 13개 안티센스 21mer(센스) 및 23mer(안티센스) 올리고를 합성하고 듀플렉스로 형성하였다.

C5 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록이 표 3 내지 표 6에 나타나 있다.

siRNA 합성

<u>일반적인 소규모 및 중간 규모의 RNA 합성 절차</u>

RNA 올리고뉴클레오티드를 표준 고체상 올리고뉴클레오티드 합성 프로토콜에 따라 상업적으로 입수가능한 우리딘의 5'-*O*-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-*O*-t-부틸디메틸실릴-3'-*O*-(2-시아노에틸-*N*,*N*-디이소프로필)포스포르아미디

트 단량체, 4-*N*-아세틸시티딘, 6-*N*-벤조일아데노신 및 2-*N*-이소부티릴구아노신 및 상응하는 2'-*O*-메틸 및 2'-플루오로 포스포르아미디트를 사용하여 0.2 내지 500 μmol의 규모로 합성하였다. 아미디트 용액을 0.1-0.15 M 농도로 제조하고, 5-에틸티오-1H-테트라졸(아세토니트릴 중 0.25-0.6 M)을 활성화제로서 사용하였다. 포스포로티오에이트 골격 변형을 산화 단계 동안 루티딘:아세토니트릴(1:1)(v;v) 중 0.2 M 페닐아세틸 디설피드(PADS) 또는 피리딘 중 0.1 M 3-(디메틸아미노메틸렌) 아미노-3H-1,2,4-디티아졸-5-티온(DDTT)을 사용하여 합성 동안 도입하였다. 합성의 완료 후에, 서열을 고체 지지체로부터 절단하고, 메틸아민에 이어서 트리에틸아민.3HF를 사용하여 탈보호시켜, 존재하는 임의의 2'-*O*-t-부틸디메틸실릴 보호기를 제거하였다.

5 내지 500 μmol 범위의 합성 규모 및 완전 2'-변형 서열(2'-플루오로 및/또는 2'-*O*-메틸 또는 그들의 조합)을 위하여, 올리고뉴클레오티드를 35℃에서 16시간 동안 또는 55℃에서 5.5시간 동안 3:1(v/v) 에탄올 및 진한(28-32%) 암모니아 수용액을 사용하여 탈보호시켰다. 암모니아 탈보호 전에, 올리고뉴클레오티드를 고체 지지체 상에서 20분 동안 아세토니트릴 중 0.5 M 피페리딘으로 처리하였다. 미정제 올리고뉴클레오티드를 LC-MS 및 음이온-교환 HPLC(IEX-HPLC)에 의해 분석하였다. 올리고뉴클레오티드의 정제를 20 mM 인산염, 10%-15% ACN, pH = 8.5(완충제 A) 및 20 mM 인산염, 10%-15% ACN, 1 M NaBr, pH = 8.5(완충제 B)를 사용하여 IEX HPLC에 의해 수행하였다. 분석 HPLC에 의해 순도에 대하여 분획을 분석하였다. 적절한 순도를 갖는 생성물-함유 분획을 풀링하고, 회전식 증발기에서 농축시킨 후 탈염시켰다. 시료를 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시키고, 건조시까지 동결건조시켰다. 등몰량의 센스 및 안티센스 가닥을 1× PBS 완충제에서 어닐링시켜, 상응하는 siRNA 듀플렉스를 제조하였다.

소규모(0.2 내지 1 μmol)를 위하여, 합성을 96 웰 형식으로 MerMade 192 합성기에서 수행하였다. 완전 2'-변형 서열(2'-플루오로 및/또는 2'-*O*-메틸 또는 그들의 조합)의 경우에, 올리고뉴클레오티드를 실온에서 30 내지 60분 동안 메틸아민을 사용하여 탈보호시킨 다음, 60℃에서 30분 동안 인큐베이션시키거나, 또는 실온에서 30 내지 60분 동안 3:1(v/v) 에탄올 및 진한(28-32%) 암모니아 수용액을 사용하여 탈보호시킨 다음, 40℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 미정제 올리고뉴클레오티드를 아세토니트릴:아세톤 용액(9:1) 중에 침전시키고, 원심분리 및 상청액의 경사분리에 의해 분리하였다. 미정제 올리고뉴클레오티드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, LC-MS 및 음이온 교환 HPLC에 의해 분석하였다. 미정제 올리고뉴클레오티드 서열을 5 mℓ HiTrap Sephadex G25 컬럼(GE Healthcare) 상의 96 딥 웰 플레이트(deep well plate)에서 탈염시켰다. 각각의 웰에서, 개별 서열에 상응하는 약 1.5 mℓ 시료를 수집하였다. 이들 정제된 탈염 올리고뉴클레오티드를 LC-MS 및 음이온-교환 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 듀플렉스를 Tecan 로봇 상에서 등몰량의 센스 및 안티센스 서열을 어닐링시킴으로써 제조하였다. 듀플렉스의 농도를 1× PBS 완충제 중에 10 μM로 조정하였다.

생체내 분석을 위한 GalNAc-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 합성

그들의 3' 말단에서 GalNA 리간드와 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를, 테터(tether)를 통해 부착된 GalNAc 리간드 및 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 4,4'-디메톡시트리틸(DMT)-보호 일차 하이드록시기를 갖는 Y-형상의 링커가 사전-로딩된 고체 지지체를 사용하여 0.2 내지 500 μmol의 규모로 합성하였다.

5 내지 500 μmol의 규모의 GalNAc 컨쥬게이트의 합성을 위하여, RNA에 대한 상기 합성 프로토콜을 다음과 같이 조정하여 따랐다: 폴리스티렌-기반의 합성 지지체를 위하여, 톨루엔 중 5% 디클로로아세트산을 합성 동안 DMT-절단을 위해 사용하였다. 지지체로부터의 절단 및 탈보호를 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 포스포로티오에이트-풍부 서열(통상 5개 초과의 포스포로티오에이트)을 최종 5'-DMT 기를 제거하지 않고 합성하고("DMT-on"), 상기 기재된 바와 같은 절단 및 탈보호 후에, 수 중 50 mM 암모늄 아세테이트(완충제 A) 및 80% 아세토니트릴 중 50 mM 암모늄 아세테이트(완충제 B)를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 분획을 분석적 HPLC 및/또는 LC-MS에 의해 순도에 대해 분석하였다. 적절한 순도를 갖는 생성물-함유 분획을 풀링하고, 회전식 증발기에서 농축시켰다. 완료될 때까지, 수 중 20% 내지 25% 아세트산을 사용하여 DMT-기를 제거하였다. 시료를 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시키고, 건조시까지 동결건조시켰다. 등몰량의 센스 및 안티센스 가닥을 1× PBS 완충제에서 어닐링시켜, 상응하는 siRNA 듀플렉스를 제조하였다.

다중 포스포로티오에이트 결합을 갖는 서열을 포함하는 GalNAc 컨쥬게이트의 소규모 합성(0.2 내지 1 μmol)을 위하여, MerMade 플랫폼 상의 RNA 또는 완전 2'-F/2'-OME-함유 서열의 합성을 위해 상기 기재된 프로토콜을 적용하였다. 합성을 GalNAc-작용화 제어형 다공 글래스(pore glass) 지지체를 포함하는 사전-팩킹된 컬럼에서 수행하였다.

실시예 2. 시험관내 스크리닝

세포 배양 및 트랜스펙션(transfection)

Hep3B 세포(ATCC, Manassas, VA)를 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 글루타민(ATCC)이 보충된 Eagle's 최소 필수 배지(ATCC)에서 5% CO2의 분위기하에 37℃에서 거의 컨플루언스(confluence)까지 성장시킨 후, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 세포를 세척하고, 0.25×10^6개 세포/ml로 재현탁화시켰다. 트랜스펙션 동안 세포를 웰당 약 20,000개 세포로 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다.

일차 마우스 간세포(PMH)를 트랜스펙션 전 1시간보다 짧은 시간에, C57BL/6 암컷 마우스(Charles River Labortories International, Inc. Willmington, MA)로부터 신선하게 분리하고, 일차 간세포 배지에서 성장시켰다. 세포를 InVitroGRO CP 생쥐(플레이팅) 배지(Celsis In Vitro Technologies, 카탈로그 번호 S01494) 중에 0.11×10^6개 세포/ml로 재현탁화시켰다. 트랜스펙션 동안, 세포를 웰마다 10,000개 세포로 BD BioCoat 96 웰 콜라겐 플레이트(BD, 356407)에 플레이팅하고, 5% CO_2의 분위기에서 37℃에서 인큐베이션시켰다.

동결보존된 일차 시노몰구스 간세포(Celsis In Vitro Technologies, M003055-P)를 사용 직전에, 37℃ 수조에서 해동시키고, InVitroGRO CP(플레이팅) 배지(Celsis In Vitro Technologies, catalog number Z99029)에서 0.26×10^6개 세포/ml로 재현탁화시켰다. 트랜스펙션 동안 세포를 웰마다 25,000개 세포로 BD BioCoat 96 웰 콜라겐 플레이트(BD, 356407)로 플레이팅하고, 5% CO_2의 분위기에서 37℃에서 인큐베이션시켰다.

Hep3B, PMH 및 일차 시노몰구스 간세포를 위하여, 96 웰 플레이트에서 개별 웰에, 웰당 14.8 μl의 Opti-MEM + 0.2 μl의 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. 카탈로그 번호 13778-150)를 5 μl의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 트랜스펙션을 수행하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션시켰다. 적절한 세포 개수를 함유하는 80 μl의 완전 성장 배지(항생제 비함유)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. RNA 정제 전에 세포를 24시간 동안 인큐베이션시켰다.

단일 용량 실험은 GalNAc 변형 서열에 대하여 10 nM 및 0.1 nM 최종 듀플렉스 농도에서, 또는 모든 다른 서열에 대하여 1 nM 및 0.01 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였다. 용량 반응 실험은 일차 마우스 간세포에 대하여 3, 1, 0.3, 0.1, 0.037, 0.0123, 0.00412 및 0.00137 nM 최종 듀플렉스 농도에서 행하고, Hep3B 세포에 대하여 3, 1, 0.3, 0.1, 0.037, 0.0123, 0.00412, 0.00137, 0.00046, 0.00015, 0.00005 및 0.000017 nM 최종 듀플렉스 농도에서 행하였다.

자유 흡수 트랜스펙션(Free uptake transfection)

PBS 중 siRNA 듀플렉스 10 μl를 96 웰 플레이트에 첨가함으로써, 자유 흡수 실험을 수행하였다. 그 다음, 세포 유형에 적절한 세포 개수를 함유하는 90 μl의 완전 성장 배지를 siRNA에 첨가하였다. RNA 정제 전에, 세포를 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 단일 용량 실험을 500 nM 및 5 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험을 1000, 333, 111, 37, 12.3, 4.12, 1.37, 0.46 nM 최종 듀플렉스 농도에서 행하였다.

DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 전체 RNA 분리

세포를 수집하고, 용해/결합 완충제 150 μl에서 용해시킨 다음, Eppendorf Thermomixer를 사용하여 850 rpm에서 5분 동안 혼합하였다(혼합 속도는 과정 내내 동일하였다). 10 μl의 자성 비드 및 80 μl의 용해/결합 완충제 혼합물을 둥근 바닥 플레이트에 첨가하고, 1분 동안 혼합하였다. 자성 비드를 자성 스탠드(magnetic stand)를 사용하여 포획하고, 비드를 건드리지 않고 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 후에, 용해된 세포를 남아 있는 비드에 첨가하고 5분 동안 혼합하였다. 상청액을 제거한 후에, 자성 비드를 150 μl 세척 완충제 A로 2회 세척하고, 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고, 상청액을 제거하였다. 그 다음, 비드를 150 μl 세척 완충제 B로 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 다음으로, 비드를 150 μl 용리 완충제로 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 마지막으로, 비드가 2분 동안 건조되게 하였다. 건조 후에, 50 μl의 용리 완충제를 첨가하고, 70℃에서 5분 동안 혼합하였다. 비드를 5분 동안 자석 위에서 포획하였다. 45 μl의 상청액을 제거하고, 다른 96 웰 플레이트에 첨가하였다.

ABI High capacity cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

반응마다 2 μl 10× 완충제, 0.8 μl 25× dNTP, 2 μl 랜덤(Random) 프라이머, 1 μl 역전사효소, 1 μl RNase 억제제 및 3.2 μl의 H2O의 마스터 믹스를 제조하였다. 동일 부피의 마스터 믹스 및 RNA를 시험관내 스크

린을 위해 12 μl 또는 생체내 스크린 시료를 위해 20 μl의 최종 부피를 위해 혼합하였다. cDNA를 하기의 단계를 통하여 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 써멀 사이클러(thermal cycler)(Hercules, CA)를 사용하여 생성하였다: 25℃에서 10분, 37℃에서 120분, 85℃에서 5초 및 4℃에서 유지.

리얼 타임(Real time) PCR

2 μl의 cDNA를, 384 웰 플레이트(Roche 카탈로그 번호 04887301001)에 웰당, 2 μl의 H_2O, 0.5 μl GAPDH TaqMan 탐침(Hep3B 세포에 대해서는 Life Technologies 카탈로그 번호 4326317E, 일차 마우스 간세포에 대해서는 카탈로그 번호 352339E 또는 시노몰구스 일차 간세포에 대해서는 맞춤 탐침), 0.5 μl C5 TaqMan 탐침(Hep3B 세포에 대해서는 Life Technologies c 카탈로그 번호 Hs00156197_m1 또는 일차 마우스 간세포에 대해서는 mm00439275_m1 또는 시노몰구스 일차 간세포에 대해서는 맞춤 탐침) 및 5 μl Lightcycler 480 탐침 마스터 믹스(Roche 카탈로그 번호 04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. ΔΔCt(RQ) 분석법을 사용하여 리얼 타임 PCR을 Roche LC480 리얼 타임 PCR 시스템(Roche)에서 수행하였다. 시험관내 스크리닝을 위하여, 달리 기재하지 않는 한 각각의 듀플렉스를 2개의 생물학적 반복검증으로 시험하였고, 각각의 리얼 타임 PCR을 이벌의 기술적 반복검증으로 수행하였다. 생체내 스크리닝을 위하여, 각각의 듀플렉스를 1개 이상의 실험(그룹당 3마리 마우스)에서 시험하고, 각각의 리얼 타임 PCR을 이벌의 기술적 반복검증으로 행하였다.

C5 mRNA 수준의 상대적인 배수 변화를 계산하기 위해, ΔΔCt 방법을 사용하여 실시간 데이터를 분석하였고, 10 nM AD-1955를 사용하여 트랜스펙션된 세포, 또는 모의 트랜스펙션된 세포를 사용하여 수행된 분석법으로 정규화시켰다. XLFit를 사용하는 4 파라미터 적합 모델을 사용하여 IC_{50}을 계산하였고, 동일한 용량 범위에 걸쳐 AD-1955를 사용하여 트랜스펙션된 세포, 또는 그 자체의 가장 낮은 용량으로 정규화시켰다.

AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다:

센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 13);

안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 14).

siRNA 합성

표 7은 표기된 GalNAC 컨쥬게이트된 변형 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3B 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 미처리 세포에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 8은 표기된 GalNAC 컨쥬게이트된 변형 iRNA로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 단일 용량 트랜스펙션 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 미처리 세포에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 9는 표기된 GalNAc 컨쥬게이트된 변형 iRNA를 사용한 일차 시노몰구스 간세포에서의 단일 용량 자유 흡수 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 미처리 세포에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 10은 표기된 GalNAc 컨쥬게이트된 변형 iRNA를 사용한 일차 마우스 간세포에서의 단일 용량 자유 흡수 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 미처리 세포에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 11은 표기된 GalNAc 컨쥬게이트된 변형 iRNA를 사용한 일차 시노몰구스 간세포에서의 자유 흡수 스크린의 용량 반응을 보여준다. 표기된 IC_{50} 값은 미처리 세포에 비한 IC_{50} 값을 나타낸다.

표 12는 표기된 GalNAc 컨쥬게이트된 변형 iRNA를 사용한 일차 마우스 간세포에서의 자유 흡수 스크린의 용량 반응을 보여준다. 표기된 IC_{50} 값은 미처리 세포에 비한 IC_{50} 값을 나타낸다.

표 13은 표기된 변형 및 비변형 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3B 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 미처리 세포에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다. 0.01 nM 용량은 단일의 생물학적 트랜스펙션이었고, 1 nM 용량은 이벌의 생물학적 트랜스펙션이었다.

표 14는 표기된 변형 및 비변형 iRNA로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 미처리 세포에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 15는 표기된 변형 및 비변형 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3B 세포에서의 용량 반응을 보여준다. 표기된 IC_{50} 값은 미처리 세포에 비한 IC_{50} 값을 나타낸다.

표 16은 표기된 변형 및 비변형 iRNA로 트랜스펙션된 일차 마우스 간 세포에서의 용량 반응을 보여준다. 표기된

IC_{50} 값은 미처리 세포에 비한 IC_{50} 값을 나타낸다.

표 2. 핵산 서열 표현에 사용되는 뉴클레오티드 단량체의 약어. 이들 단량체 올리고뉴클레오티드에 존재하는 경우, 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 서로 결합되는 것이 이해될 것이다.

약어	뉴클레오티드(들)
A	아데노신-3'-포스페이트
Af	2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
Afs	2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
As	아데노신-3'-포스포로티오에이트
C	시티딘-3'-포스페이트
Cf	2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
Cfs	2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cs	시티딘-3'-포스포로티오에이트
G	구아노신-3'-포스페이트
Gf	2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
Gfs	2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gs	구아노신-3'-포스포로티오에이트
T	5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tf	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tfs	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
Ts	5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
U	우리딘-3'-포스페이트
Uf	2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
Ufs	2'-플루오로우리딘 -3'-포스포로티오에이트
Us	우리딘 -3'-포스포로티오에이트
N	임의의 뉴클레오티드(G, A, C, T 또는 U)
A	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
as	2'-O-메틸아데노신-3'- 포스포로티오에이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
cs	2'-O-메틸시티딘-3'- 포스포로티오에이트
g	2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
gs	2'-O-메틸구아노신-3'- 포스포로티오에이트
t	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
ts	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
u	2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
us	2'-O-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
s	포스포로티오에이트 결합
L96	N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도메카노일)]-4-히드록시프롤리놀 Hyp-(GalNAc-알킬)3
(dt)	데옥시-티민

표 3. C5 dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 식별번호	센스 가닥	센스 비변형 서열	SEQ ID NO:	안티센스	안티센스 비변형 서열	SEQ ID NO:	종 올리고 명칭[1]
AD-58093.2 UM[3]	A-118310.1	AAUAACUCACUAUAAUUACUU	15	A-118311.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUAUUU	66	NM_001735.2_1517-1539_as
AD-58099.1 UM	A-118312.1	UGACAAAAUAACUCACUAUAA	16	A-118313.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAAU	67	NM_001735.2_1511-1533_as
AD-58105.1 UM	A-118314.1	CUUCCUCUGGAAAAUUGGCCUU	17	A-118315.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGAAGCA	68	NM_001735.2_2733-2755_as
AD-58111.1 UM	A-118316.1	GACAAAAUAACUCACUAUAAU	18	A-118317.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAA	69	NM_001735.2_1512-1534_as
AD-58117.1 UM	A-118318.1	UCCUCUGGAAAAUUGGCCUUCA	19	A-118319.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAGGAAG	70	NM_001735.2_2735-2757_as
AD-58123.1 UM	A-118320.1	AAGCAAGAUAUUUUUUAUAAUA	20	A-118321.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU	71	NM_001735.2_784-806_as
AD-58129.1 UM	A-118322.1	AAAAUGUUUUUUUGUCAAGUACA	21	A-118323.1	UGUACUUGACAAAAAACAUUUUCU	72	NM_001735.2_4744-4766_as
AD-58088.1 UM	A-118324.1	AUUUAAAACAACAAGUACUUUU	22	A-118325.1	AAAAGGUACUUGUUGUUUUAAAUCU	73	NM_001735.2_982-1004_as
AD-58094.1 UM	A-118326.1	AUUCAGAAAGUCUGUGAAGGA	23	A-118327.1	UCCUUCACAGACUUUCUGAAUUU	74	NM_001735.2_4578-4600_as
AD-58100.1 UM	A-118328.1	ACACUGAAAGAAUUUGAUGCAA	24	A-118329.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGUGUAU	75	NM_001735.2_169-191_as
AD-58106.1 UM	A-118330.1	GCAGUUCUGUGUUAAAAUGUC	25	A-118331.1	GACAUUUUAACACAGAACUGCAU	76	NM_001735.2_2591-2613_as
AD-58112.1 UM	A-118332.1	AGGAUUUUUGAGUGUAAAAGGA	26	A-118333.1	UCCUUUUUACACUCAAAAUCCUUU	77	NM_001735.2_2955-2977_as
AD-58118.1 UM	A-118334.1	AAUGAUGAACCUUGUAAAGAA	27	A-118335.1	UUCUUUACAAGGUUCAUCAUUUU	78	NM_001735.2_2025-2047_as
AD-58124.1 UM	A-118336.1	AUCAUUGGAACAUUUUUCAUU	28	A-118337.1	AAUGAAAAAUGUUCCAAUGAUUU	79	NM_001735.2_3118-3140_as
AD-58130.1 UM	A-118338.1	AGCCAGAAAUUCGGAGUUAUU	29	A-118339.1	AAUAACUCCGAAUUUUCUGGCUUG	80	NM_001735.2_2317-2339_as
AD-58089.1 UM	A-118340.1	UCCCUGGGAGAUAAAACUCAC	30	A-118341.1	GUGAGUUUUAUCUCCCAGGGAAA	81	NM_001735.2_3638-3640_as
AD-58095.1 UM	A-118342.1	GAAAAUGAUGAACCUUGUAAA	31	A-118343.1	UUUACAAGGUUCAUCAUUUUCUU	82	NM_001735.2_2022-2044_as
AD-58101.1 UM	A-118344.1	AUUGCUCAAGUCACAUUUGAU	32	A-118345.1	AUCAAAUGUGACUUGAGCAAUUC	83	NM_001735.2_938-960_as
AD-58107.1 UM	A-118346.1	GAGAUUGCAUAUGCUUAUAAA	33	A-118347.1	UUUAUAAGCAUAUGCAAUCUCUG	84	NM_001735.2_4698-4720_as

[1] 종 올리고 명칭은, 안티센스 가닥이 표적으로 하는 유전자 은행 기록(예를 들어, NM_001735.2) 및 유전자 은행 기록의 뉴클레오티드 서열 내의 위치(예를 들어, 1517-1539)를 반영한다.
[2] 소수점 앞의 번호는 로트 번호를 반영한다.
[3] UM = 비변형

AD-58113.1.UM	A-118348.1	GUUAUCCUGAUAAAAAAAUUUA	34	A-118349.1	UAAAUUUUUUAUCAGGAUAACUU	85	NM_001735.2_205-227_as
AD-58119.1.UM	A-118350.1	AGGAAGUUUGCAGCUUUUAUU	35	A-118351.1	AAUAAAAGCUGCAAACUUCCUCA	86	NM_001735.2_4147-4169_as
AD-58125.1.UM	A-118352.1	GAAGAAAGUGAUCAUAUUGGA	36	A-118353.1	UCCAAUAUGAUCAAUUUCUUCUA	87	NM_001735.2_535-577_as
AD-58131.1.UM	A-118354.1	AUCCUGAUAAAAAAAUUUAGUU	37	A-118355.1	AACUAAAUUUUUUAUCAGGAUAA	88	NM_001735.2_208-230_as
AD-58090.1.UM	A-118356.1	UGGAAAAGAAAAUCUUAGUAAA	38	A-118357.1	UUUACUAAGAUUUUCUUUUCCAAA	89	NM_001735.2_2786-2808_as
AD-58096.1.UM	A-118358.1	UCUUAUCAAAGUAUAAACAUU	39	A-118359.1	AAUGUUUAUACUUUGAUAAGAUG	90	NM_001735.2_1596-1618_as
AD-58102.1.UM	A-118360.1	UCCCUACAACUGAAUUUGGU	40	A-118361.1	ACCAAAUUCAGUUUGUAGGGAGA	91	NM_001735.2_1082-1104_as
AD-58108.1.UM	A-118362.1	CAGGAGCAAACAUAUGUCAUU	41	A-118363.1	AAUGACAUAUGUUUGCUCCUGUC	92	NM_001735.2_87-109_as
AD-58114.1.UM	A-118364.1	ACAUGUAACAACUGUAGUUCA	42	A-118365.1	UGAACUACAGUUGUUACAUGUAC	93	NM_001735.2_4109-4131_as
AD-58120.1.UM	A-118366.1	CAGGAAAUCAUUGGAACAUUU	43	A-118367.1	AAAUGUUCCAAUGAUUUCCUGUU	94	NM_001735.2_3112-3134_as
AD-58126.1.UM	A-118368.1	UUUAAGAAUUUUGAAAUUACU	44	A-118369.1	AGUAAUUUUCAAAAUUCUUAAAGU	95	NM_001735.2_739-761_as
AD-58132.1.UM	A-118370.1	UAUUCUGGAACUGAAUUCGAU	45	A-118371.1	AUCGAAUUCAGUUGCAGAAUAAC	96	NM_001735.2_4412-4434_as
AD-58091.1.UM	A-118372.1	GCCCUUGGAAAGAGUAUUUCA	46	A-118373.1	UGAAAUACUCUUUCCAAGGGCUU	97	NM_001735.2_3886-1908_as
AD-58097.1.UM	A-118374.1	CCUGAUAAAAAAUUUAGUUAC	47	A-118375.1	GUAACUAAAUUUUUUAUCAGGAU	98	NM_001735.2_210-232_as
AD-58103.1.UM	A-118376.1	CCCUUGGAAAGAGUAUUUCAA	48	A-118377.1	UUGAAAUACUCUUUCCAAGGGCU	99	NM_001735.2_3887-1909_as
AD-58121.1.UM	A-118382.1	UGCAGAUCAAACACAAUUUCA	49	A-118383.1	UGAAAUUGUGUUUUGAUCUGCAGA	100	NM_010406.2_4943-4965_as
AD-58133.1.UM	A-118386.1	CAGAUCAAACACAAUUUCAGU	50	A-118387.1	ACUGAAAUUGUGUUUUGAUCUGCA	101	NM_010406.2_4945-4967_as
AD-58116.1.UM	A-118396.1	GUUCCGGAUAUUUGAAACUUUU	51	A-118397.1	AAAAGUUUCAAAUAUCCGGAACCG	102	NM_010406.2_4500-4522_as
AD-58644.1.UM	A-119328.1	AUUUAAAACAACAAGUACCUUU	52	A-119329.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAAAUCU	103	NM_001735.2_982-1004_as
AD-58651.1.UM	A-119328.2	AUUUAAACAACAAGUACCUUU	53	A-119339.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAAAUCU	104	NM_001735.2_982-1004_as
AD-58641.1.UM	A-119322.1	UGACAAAAUAACUCACUAUAA	54	A-119323.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAAU	105	NM_001735.2_1511-1533_as
AD-58648.1.UM	A-119322.2	UGACAAAAUAACUCACUAUAA	55	A-119336.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAAU	106	NM_001735.2_1511-1533_as
AD-58642.1.UM	A-119324.1	GACAAAAUAACUCACUAUAAU	56	A-119325.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAA	107	NM_001735.2_1512-1534_as
AD-58649.1.UM	A-119324.2	GACAAAAUAACUCACUAUAAU	57	A-119337.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAA	108	NM_001735.2_1512-1534_as
AD-58647.1.UM	A-119334.1	GUUCCGGAUAUUUGAACUUUU	58	A-119335.1	AAAAGUUCAAAUAUCCGGAACCG	109	NM_010406.2_4500-4522_as
AD-58654.1.UM	A-119334.2	GUUCCGGAUAUUUGAAACUUUU	59	A-119342.1	AAAAGUUUCAAAUAUCCGGAACCG	110	NM_010406.2_4500-4522_as
AD-58645.1.UM	A-119330.1	UGCAGAUCAAACACAAUUUCA	60	A-119331.1	UGAAAUUGUGUUUUGAUCUGCAGA	111	NM_010406.2_4943-4965_as

AD-58632.1.UM	A-119330.2	UGCAGAUCAAACACAAUUUCA	61	A-119340.1	UGAAAUUGUGUUUGAUCUGCAGA	112	NM_010406.2_4943-4965_as
AD-58643.1.UM	A-119326.1	AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA	62	A-119327.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU	113	NM_001735.2_784-806_as
AD-58630.1.UM	A-119326.2	AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA	63	A-119338.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU	114	NM_001735.2_784-806_as
AD-58646.1.UM	A-119332.1	CAGAUCAAACACAAUUUCAGU	64	A-119333.1	ACUGAAAUUUGUGUUUGAUCUGCA	115	NM_010406.2_4945-4967_as
AD-58633.1.UM	A-119332.2	CAGAUCAAACACAAUUUCAGU	65	A-119341.1	ACUGAAAUUUGUGUUUGAUCUGCA	116	NM_010406.2_4945-4967_as

표 4. C5 dsRNA의 GalNAc 컨쥬게이트된 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 식별번호	센스 가닥	센스 서열	SEQ ID NO:	안티센스	안티센스 서열	SEQ ID NO:	종 올리고 명칭*
AD-58093.1	A-118310.1	AfaUfaAfcUfcAfCfUfaGfaAfuUfaCfuUfl96	117	A-118311.1	aAfgUfaAfuUfaUfagUfaGfuGfuUfaUfusUfsu	168	
AD-58099.2	A-118312.1	UfgAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfl:96	118	A-118313.1	uUfaUfaGfuGfaGfuaaUfuUfuGfuCfasAfsu	169	
AD-58105.1	A-118314.1	CfuUfcCfuCfuGfCfAfAfaAfuUfgGfcCfuUfl:96	119	A-118315.1	aAfgGfcCfaAfuUfuccAfgAfgGfaAfgsCfsa	170	
AD-58111.1	A-118316.1	GfaCfaAfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfl:96	120	A-118317.1	aUfuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsAfsa	171	
AD-58117.1	A-118318.1	UfcCfuCfuGfgAfAfAfuUfgGfcCfuUfcAfl:96	121	A-118319.1	uGfaAfgGfcCfaAfuuuCfcAfgAfgGfasAfsg	172	
AD-58123.2	A-118320.1	AfaGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfl:96	122	A-118321.1	uAfuUfaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcUfusUfsu	173	
AD-58129.1	A-118322.1	AfaAfaUfgUfuUfUfUfgUfcAfaGfuAfcAfl:96	123	A-118323.1	uGfuAfcUfuGfaCfaaaAfaCfaUfuUfusCfsu	174	
AD-58088.1	A-118324.1	AfuUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfl:95	124	A-118325.1	aAfaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfusCfsu	175	
AD-58094.1	A-118326.1	AfuUfcAfgAfaAfGfUfcUfgUfgAfaGfgAfl:96	125	A-118327.1	uCfcUfuCfaCfaGfacuUfuCfuGfaAfusUfsu	176	
AD-58100.2	A-118328.1	AfcAfcUfgAfaGfCfAfuUfuGfaUfgCfaAfl:96	126	A-118329.1	uUfgCfaUfcAfaAfugcUfuCfaGfuGfusAfsu	177	
AD-58106.1	A-118330.1	GfcAfgUfuCfuGfUfGfuUfaAfaAfuGfuCfl:96	127	A-118331.1	gAfcAfuUfuUfaAfcacAfgAfaCfuGfcsAfsu	178	
AD-58112.1	A-118332.1	AfgGfaUfuUfuGfAfGfuGfuAfaAfaGfgAf1:96	128	A-118333.1	uCfcUfuUfuAfcAfcuuAfaAfaUfcCfusUfsu	179	
AD-58118.1	A-118334.1	AfaUfgAfuGfaAfCfCfuUfgUfaAfaGfaAfl:96	129	A-118335.1	uUfcUfuUfaCfaAfgguUfcAfuCfaUfusUfsu	180	
AD-58124.1	A-118336.1	AfuCfaUfuGfgAfAfCfaUfuUfuUfcAfuUf:96	130	A-118337.1	aAfuGfaAfaAfaUfguuCfcAfaUfgAfusUfsu	181	
AD-58130.1	A-118338.1	AfgCfcAfgAfaAfUfUfcGfgAfgUfuAfuUf:96	131	A-118339.1	aAfuAfaCfuCfcGfaauUfuCfuGfgCfusUfsg	182	
AD-58089.1	A-118340.1	UfcCfcUfgGfgAfGfAfuAfaAfaCfuCfaCf:96	132	A-118341.1	gUfgAfgUfuUfuAfuCfucuGfcCfaGfgGfasAfsa	183	
AD-58095.1	A-118342.1	GfaAfaAfuGfaUfGfAfaCfcUfuGfuAfaAf196	133	A-118343.1	uUfuAfcAfaGfgUfucaUfcAfuUfuUfcsUfsu	184	

AD-58101.1	A-118344.1	AfuUfgCfuCfaAfGfUfcAfcAfuUfuGfaUfl96	134	A-118345.1	aUfcAfaAfuGfuGfacuUfgAfgCfaAfasUfsc	185	
AD-58107.1	A-118346.1	GfaGfaUfuGfCfAfUfAfuGfcUfuAfuAfaAfl96	135	A-118347.1	uUfuAfuAfaGfcAfauGfcAfaUfcUfcsUfg	186	
AD-58113.1	A-118348.1	GfuUfaUfcCfuGfAfUfaAfaAfaAfaAfuUfuAfl96	136	A-118349.1	uAfaAfuUfuUfuUfaucAfgGfaUfaAfcsUfu	187	
AD-58119.1	A-118350.1	AfgGfaAfgUfuUfGfCfaGfcUfuUfuAfuUfl96	137	A-118351.1	aAfuAfaAfaGfcUfgcaAfaCfuUfcCfusCfsa	188	
AD-58125.1	A-118352.1	GfaAfgAfaAfuUfGfAfuCfaUfaUfuGfgAfl96	138	A-118353.1	uCfcAfaUfaUfgAfucaAfuUfuCfuUfcsUfsa	189	
AD-58131.1	A-118354.1	AfuCfcUfgAfuAfAfAfgAafUfuUfaGfuUfl96	139	A-118355.1	aAfcUfaAfaUfuUfuuuAfuCfaGfgAfusAfsa	190	
AD-58090.1	A-118356.1	UfgGfaAfaAfgAfAfAfuCfuUfaGfuAfaAfl96	140	A-118357.1	uUfuAfcUfaAfgAfuuuCfuUfuUfcCfasAfsa	191	
AD-58096.1	A-118358.1	UfcUfuAfuCfaAfAfGfuAfuAfaAfcAfuUfl96	141	A-118359.1	aAfuGfuUfuAfuAfcuuUfgAfuAfaGfasUfsg	192	
AD-58102.1	A-118360.1	UfcCfcUfaCfaAfAfCfuGfaaAfuUfuGfgUfl96	142	A-118361.1	aCfcAfaAfuUfcAfguuUfgUfaGfgGfasGfsa	193	
AD-58108.1	A-118362.1	CfaGfgAfgCfaAfAfCfaUfaUfgUfcAfuUfl96	143	A-118363.1	aAfuGfaCfaUfaUfguuUfgCfuCfcUfgsUfsc	194	
AD-58114.1	A-118364.1	AfcAfuGfuAfaCfAfAfCfuUfgUfaGfuUfcAfl96	144	A-118365.1	uGfaAfcUfaCfaGfuugUfuAfcAfuGfusAfsc	195	
AD-58120.1	A-118366.1	CfaGfgAfaAfuCfAfUfuGfgAfaCfaUfuUfl96	145	A-118367.1	aAfaUfguUfuCfcAfaugAfuUfuCfcUfgsUfsu	196	
AD-58126.1	A-118368.1	UfuUfaAfgAfaUfUfUfuGfaAfuUfuAfcUfl96	146	A-118369.1	aGfuAfaUfuUfcAfaaaUfuCfuUfaAfasGfsu	197	
AD-58132.1	A-118370.1	UfaUfuCfuGfcAfAfCfuGfaAfuUfcGfaUfl96	147	A-118371.1	aUfcGfaAfuUfcAfguuGfcAfgAfaUfasAfsc	198	
AD-58091.1	A-118372.1	GfcCfcUfuGfgAfAfAfgAfgUfaUfuUfcAfl96	148	A-118373.1	uGfaAfaUfaCfuCfuuuCfcAfaGfgGfcsUfsu	199	
AD-58097.1	A-118374.1	CfcUfgAfuAfaAfAfAfaUfuUfaGfuUfaCfl96	149	A-118375.1	gUfaAfcUfaAfaUfuuuUfuAfuCfaGfgsAfsu	200	
AD-58103.1	A-118376.1	CfcCfuUfgGfaAfAfGfaGfuAfuUfuCfaAfl96	150	A-118377.1	uUfgAfaAfuAfcUfcuuUfcCfaAfgGfgsCfsu	201	
AD-58121.1	A-118382.1	UfgCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfuUfuUfcAfl96	151	A-118383.1	uGfaAfaUfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasGfsa	202	
AD-58133.1	A-118386.1	CfaGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfl96	152	A-118387.1	aCfuGfaAfaUfuGfuguuUfuGfaUfcUfgsCfsa	203	
AD-58116.1	A-118396.1	GfuUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfl96	153	A-118397.1	aAfaAfgUfuCfaAfauaUfcCfgGfaAfcsCfsg	204	
AD-58644.1	A-119326.1	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfl96	154	A-119329.1	asAfsaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfusCsu	205	
AD-58651.1	A-119328.2	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfl96	155	A-119339.1	asAfsaGfsgUfsaCfsuUfsguuGfsuUfuAfsaAfsusCsu	206	
AD-58641.1	A-119322.1	UfsgsAfcAfaAfuUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfl96	156	A-119323.1	usUfsaUfaGfuGfaGfuuaUfuUfuGfuCfasAsu	207	
AD-58648.1	A-119322.2	UfsgsAfcAfaAfuUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfl96	157	A-119336.1	usUfsaUfsaGfuGfaGfuuaUfuUfuGfuCfsaAsu	208	
AD-58642.1	A-119324.1	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfl96	158	A-119325.1	asUfsuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsAsa	209	
AD-58649.1	A-119324.2	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfl96	159	A-119337.1	asUfsuAfsuAfsgUfsgAfsguuAfsuUfsuUfsgUfscsAsa	210	
AD-58647.1	A-119334.1	GfsusUfcCfgCfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfl96	160	A-119335.1	asAfsaAfgUfuCfaAfauaUfcCfgGfaAfcsCsg	211	

AD-58654.1	A-119334.2	GfsusUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	161	A-119342.1	asAfsaAfsgUfsuCfsaAfsauaUfscCfsgGfsaAfscscsg	212	
AD-58645.1	A-119330.1	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	162	A-119331.1	usGfsaAfaUfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasgsa	213	
AD-58652.1	A-119330.2	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	163	A-119340.1	usGfsaAfsaUfsuGfsuGfsuuuGfsaUfscUfsgCfsasgsa	214	
AD-58643.1	A-119326.1	AfsasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	164	A-119327.1	usAfsuUfaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcUfususu	215	
AD-58650.1	A-119326.2	AfsasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	165	A-119338.1	usAfsuUfsaUfsaAfsaAfsauaUfscUfsuGfscUfsususu	216	
AD-58646.1	A-119332.1	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	166	A-119333.1	asCfsuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgscsa	217	
AD-58653.1	A-119332.2	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	167	A-119341.1	asCfsuGfsaAfsaUfsuGfsuguUfsuGfsaUfscUfsgscsa	218	

† 안티센스 가닥이 표적으로 하는 유전자 온혜 기록의 종 올리고 명칭 및 뉴클레오티드 서열 내의 위치는 표 3에 나타낸 것과 상응한다.

표 5. C5 dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 식별번호	센스 가닥	센스 비변형 서열	SEQ ID NO:	안티센스	안티센스 비변형 서열	SEQ ID NO:	종_올리고 명칭
AD-58143.1 UM	A-118423.1	CACUAUAAUUACUUGAUUU	219	A-118424.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	302	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58149.1 UM	A-118425.1	UAACUCACUAUAAUUACUU	220	A-118426.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	303	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58155.1 UM	A-118427.1	ACAAAAUAACUCACUAUAA	221	A-118428.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	304	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58161.1 UM	A-118429.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	222	A-118430.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	305	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58167.1 UM	A-118431.1	CAAAAUAACUCACUAUAAU	223	A-118432.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	306	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58173.1 UM	A-118433.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	224	A-118434.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	307	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58179.1 UM	A-118435.1	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	225	A-118436.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	308	NM_001735.2_784-802_as
AD-58185.1 UM	A-118437.1	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	226	A-118438.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	309	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58144.1 UM	A-118439.1	UUAAACAACAAGUACCUUU	227	A-118440.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	310	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58150.1 UM	A-118441.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	228	A-118442.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	311	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58156.1 UM	A-118443.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	229	A-118444.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	312	NM_001735.2_169-187_as
AD-58162.1 UM	A-118445.1	AGUUCUGUGUUAAAAUGUC	230	A-118446.1	GACAUUUUAACACAGAACU	313	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58168.1 UM	A-118447.1	GAUUUUGAGUGUAAAAGGA	231	A-118448.1	UCCUUUUACACUCAAAAUC	314	NM_001735.2_2955-2973_as
AD-58174.1 UM	A-118449.1	UGAUGAACCUUGUAAAGAA	232	A-118450.1	UUCUUUACAAGGUUCAUCA	315	NM_001735.2_2025-2043_as
AD-58180.1 UM	A-118451.1	CAUUGGAACAUUUUUCAUU	233	A-118452.1	AAUGAAAAAUGUUCCAAUG	316	NM_001735.2_3118-3136_as

등록특허 10-2342916

AD-58186.1.UM	A-118453.1	CCAGAAAUUCGGAGUUAUU	234	A-118454.1	AAUAACUCCGAAUUUCUGG	317	NM_001735.2_2317-2335_as
AD-58145.1.UM	A-118455.1	CCUGGGAGAUAAAACUCAC	235	A-118456.1	GUGAGUUUUAUCUCCCAGG	318	NM_001735.2_3618-3636_as
AD-58151.1.UM	A-118457.1	AAAUGAUGAACCUUGUAAA	236	A-118458.1	UUUACAAGGUUCAUCAUUU	319	NM_001735.2_2022-2040_as
AD-58157.1.UM	A-118459.1	UGCUCAAGUCACAUUUGAU	237	A-118460.1	AUCAAAUGUGACUUGAGCA	320	NM_001735.2_918-936_as
AD-58163.1.UM	A-118461.1	GAUUGCAUAUGCUUAUAAA	238	A-118462.1	UUUAUAAGCAUAUGCAAUC	321	NM_001735.2_4698-4716_as
AD-58169.1.UM	A-118463.1	UAUCCUGAUAAAAAAUUUA	239	A-118464.1	UAAAUUUUUUAUCAGGAUA	322	NM_001735.2_205-223_as
AD-58175.1.UM	A-118465.1	GAAGUUUGCAGCUUUUAUU	240	A-118466.1	AAUAAAAGCUGCAAACUUC	323	NM_001735.2_4147-4165_as
AD-58181.1.UM	A-118467.1	AGAAAUUGAUCAUAUUGGA	241	A-118468.1	UCCAAUAUGAUCAAUUUCU	324	NM_001735.2_555-573_as
AD-58187.1.UM	A-118469.1	CCUGAUAAAAAAUUUAGUU	242	A-118470.1	AACUAAAUUUUUUAUCAGG	325	NM_001735.2_208-226_as
AD-58146.1.UM	A-118471.1	GAAAAGAAAUCUUAGUAAA	243	A-118472.1	UUUACUAAGAUUUUCUUUUC	326	NM_001735.2_2786-2804_as
AD-58152.1.UM	A-118473.1	UUAUCAAAGUAUAAACAUU	244	A-118474.1	AAUGUUUAUACUUUGAUAA	327	NM_001735.2_1596-1614_as
AD-58158.1.UM	A-118475.1	CCUACAAACUGAAUUUGGU	245	A-118476.1	ACCAAAUUCAGUUUUGUAGG	328	NM_001735.2_1082-1100_as
AD-58164.1.UM	A-118477.1	GGAGCAAACAUAUGUCAUU	246	A-118478.1	AAUGACAUAUGUUUUGCUCC	329	NM_001735.2_87-105_as
AD-58170.1.UM	A-118479.1	AUGUAACAACUGUAGUUCA	247	A-118480.1	UGAACUACAGUUGUUACAU	330	NM_001735.2_4109-4127_as
AD-58176.1.UM	A-118481.1	GGAAAUCAUUGGAACAUUU	248	A-118482.1	AAAUGUUCCAAUGAUUUCC	331	NM_001735.2_3112-3130_as
AD-58182.1.UM	A-118483.1	UAAGAAUUUUGAAAUUACU	249	A-118484.1	AGUAAUUUUCAAAAUUCUUA	332	NM_001735.2_759-777_as
AD-58188.1.UM	A-118485.1	UUCUGCAACUGAAUUCGAU	250	A-118486.1	AUCGAAUUCAGUUGCAGAA	333	NM_001735.2_4412-4430_as
AD-58147.1.UM	A-118487.1	CCUUGGAAAGAGUAUUUCA	251	A-118488.1	UGAAAUACUCUUUCCAAGG	334	NM_001735.2_1886-1904_as
AD-58153.1.UM	A-118489.1	UGAUAAAAAAAUUUAGUUAC	252	A-118490.1	GUAACUAAAAUUUUUAUCA	335	NM_001735.2_210-228_as
AD-58159.1.UM	A-118491.1	CUUGGAAAGAGUAUUUUCAA	253	A-118492.1	UUGAAAUACUCUUUCCAAG	336	NM_001735.2_1887-1905_as
AD-58190.1.UM	A-118519.1	CACUAUAAUUACUUGAUUU	254	A-118520.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	337	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58196.1.UM	A-118521.1	UAACUCACUAUAAUUACUU	255	A-118522.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	338	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58202.1.UM	A-118523.1	ACAAAAUAACUCACUAUAA	256	A-118524.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	339	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58208.1.UM	A-118525.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	257	A-118526.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	340	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58214.1.UM	A-118527.1	CAAAAUAACUCACUAUAAU	258	A-118528.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	341	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58220.1.UM	A-118529.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	259	A-118530.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	342	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58226.1.UM	A-118531.1	GCAAGAUAUUUUUUAUAAUA	260	A-118532.1	UAUUAUAAAAAAUAUCUUGC	343	NM_001735.2_784-802_as

AD-58231.1_UM	A-118533.1	AAUGGUUUUGGUCAAGUACA	261	A-118534.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	344	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58191.1_UM	A-118535.1	UUAAACAACAAGUACCUUU	262	A-118536.1	AAAGGUACUUGUUGUUAAA	345	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58197.1_UM	A-118537.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	263	A-118538.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	346	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58203.1_UM	A-118539.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	264	A-118540.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	347	NM_001735.2_169-187_as
AD-58209.1_UM	A-118541.1	AGUUCUGUGUUUAAAAUGUC	265	A-118542.1	GACAUUUUAAACACAGAACU	348	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58233.1_UM	A-118565.1	CACUAUAAUUACUUGAUUU	266	A-118566.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	349	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58193.1_UM	A-118567.1	UAACUCACUAUAAUUACUU	267	A-118568.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	350	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58199.1_UM	A-118569.1	ACAAAAUAACUCACUAUAA	268	A-118570.1	UUAUUAGUGAGUUAUUUUG	351	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58205.1_UM	A-118571.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	269	A-118572.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	352	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58211.1_UM	A-118573.1	CAAAAUAACUCACUAUAAU	270	A-118574.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	353	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58217.1_UM	A-118575.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	271	A-118576.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	354	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58223.1_UM	A-118577.1	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	272	A-118578.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	355	NM_001735.2_784-802_as
AD-58229.1_UM	A-118579.1	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	273	A-118580.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	356	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58234.1_UM	A-118581.1	UUAAACAACAAGUACCUUU	274	A-118582.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	357	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58194.1_UM	A-118583.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	275	A-118584.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	358	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58200.1_UM	A-118585.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	276	A-118586.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	359	NM_001735.2_169-187_as
AD-58206.1_UM	A-118587.1	AGUUCUGUGUUUAAAAUGUC	277	A-118588.1	GACAUUUUAAACACAGAACU	360	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58236.1_UM	A-118423.2	CACUAUAAUUACUUGAUUU	278	A-118644.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	361	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58242.1_UM	A-118425.2	UAACUCACUAUAAUUACUU	279	A-118645.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	362	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58248.1_UM	A-118427.2	ACAAAAUAACUCACUAUAA	280	A-118646.1	UUAUUAGUGAGUUAUUUUG	363	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58254.1_UM	A-118429.2	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	281	A-118647.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	364	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58260.1_UM	A-118431.2	CAAAAUAACUCACUAUAAU	282	A-118648.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	365	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58266.1_UM	A-118433.2	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	283	A-118649.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	366	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58272.1_UM	A-118435.2	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	284	A-118650.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	367	NM_001735.2_784-802_as
AD-58277.1_UM	A-118437.2	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	285	A-118651.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	368	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58237.1_UM	A-118439.2	UUAAACAACAAGUACCUUU	286	A-118652.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	369	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58243.1_UM	A-118441.2	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	287	A-118653.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	370	NM_001735.2_4578-4596_as

AD-58249.1_UM	A-118443.2	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	288	A-118654.1	UUGCAUCAAAUGCUUUCAGU	371	NM_001735.2_169-187_as
AD-58255.1_UM	A-118445.2	AGUUCUGUGUUUAAAAUGUC	289	A-118655.1	GACAUUUUAACACAGAACU	372	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58279.1_UM	A-118423.3	CACUAUAAUUACUUGAUUU	290	A-118667.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	373	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58239.1_UM	A-118425.3	UAACUCACUAUAAUUACUU	291	A-118668.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	374	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58245.1_UM	A-118427.3	ACAAAAUAACUCACUAUAA	292	A-118669.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	375	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58251.1_UM	A-118429.3	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	293	A-118670.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	376	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58257.1_UM	A-118431.3	CAAAAUAACUCACUAUAAU	294	A-118671.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	377	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58263.1_UM	A-118433.3	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	295	A-118672.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	378	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58269.1_UM	A-118435.3	GCAAGAUAUUUUUUAUAAUA	296	A-118673.1	UAUUAUAAAAAAUAUCUUGC	379	NM_001735.2_784-802_as
AD-58275.1_UM	A-118437.3	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	297	A-118674.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	380	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58280.1_UM	A-118439.3	UUAAACAACAAGUACCUUU	298	A-118675.1	AAAGGUACUUGUUGUUAAA	381	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58240.1_UM	A-118441.3	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	299	A-118676.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	382	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58246.1_UM	A-118443.3	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	300	A-118677.1	UUGCAUCAAAUGCUUUCAGU	383	NM_001735.2_169-187_as
AD-58252.1_UM	A-118445.3	AGUUCUGUGUUUAAAAUGUC	301	A-118678.1	GACAUUUUAACACAGAACU	384	NM_001735.2_2591-2609_as

표 6. C5 dsRNA의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 식별번호	센스 가닥	센스 서열	SEQ ID NO:	안티센스	안티센스 서열	SEQ ID NO:	좀 올린고 명칭[5]
AD-58143.1	A-118423.1	cAcuAuAAuuAcuuGAuuudTsdT	385	A-118424.1	AAAUcAAGuAAUuAuAGUGdTsdT	468	
AD-58149.1	A-118425.1	uAAcucAcuAuAAuuAcuudTsdT	386	A-118426.1	AAGuAAUuuAuAGUGAGUuAdTsdT	469	
AD-58155.1	A-118427.1	AcAAAAuAAcucAcuAuAAdTsdT	387	A-118428.1	UuAuAGUGAGUuAUUUUGUdTsdT	470	
AD-58161.1	A-118429.1	uccucuGGAAAuuGGccuudTsdT	388	A-118430.1	AAGGCcAAUUUCcAGAGGAdTsdT	471	
AD-58167.1	A-118431.1	cAAAAuuAAcucAcuAuAAudTsdT	389	A-118432.1	AUuAuAGUGAGUuAUUUUGdTsdT	472	
AD-58173.1	A-118433.1	cucuGGAAAuuGGccuucAdTsdT	390	A-118434.1	UGAAGGCcAAUUiUCcAGAGdTsdT	473	
AD-58179.1	A-118435.1	GcAAGAuAuAuuuuuAuAAuAdTsdT	391	A-118436.1	uAUUuAuAAAAAAuAUCiUGCdTsdT	474	
AD-58185.1	A-118437.1	AAuGuuuuuGucAAGuAcAdTsdT	392	A-118438.1	UGuACUUGACAAAAAcAUUdTsdT	475	

AD-58144.3	A-118439.1	uuAAAcAAcAAGuAccuuudTsdT	393	A-118440.1	AAAGGuACUUGUUGUUUuAAdTsdT	476	
AD-58150.2	A-118441.1	ucAGAAAGucuGuGAAGGAdTsdT	394	A-118442.1	UCCUUcAcAGACUUUCUGAdTsdT	477	
AD-58156.1	A-118443.1	AcuGAAGcAuuuGAuGcAAdTsdT	395	A-118444.1	UUGcAUcAAAUGCUUcAGUdTsdT	478	
AD-58162.1	A-118445.1	AGuucuGuGUuAAAAuGucdTsdT	396	A-118446.1	GAcAUUUUuAAcAcAGAACUdTsdT	479	
AD-58168.1	A-118447.1	GAuuuuGAGuGuAAAAAGGAdTsdT	397	A-118448.1	UCCUUUuAcACUcAAAAUCdTsdT	480	
AD-58174.1	A-118449.1	uGAuGAAccuuGuAAAGAAdTsdT	398	A-118450.1	UUCUUuAcAAGGUUcAUcAdTsdT	481	
AD-58180.1	A-118451.1	cAuuGGAAcAuuuuucAuudTsdT	399	A-118452.1	AAUGAAAAAUGUUCcAAUGdTsdT	482	
AD-58186.1	A-118453.1	ccAGAAAuucGGAGuuAuudTsdT	400	A-118454.1	AAuAACUCCGAAUUUUCUGGdTsdT	483	
AD-58145.1	A-118455.1	ccuGGGAGAuAAAAccAccdTsdT	401	A-118456.1	GUGAGUUUcAUCUCCcAGGdTsdT	484	
AD-58151.1	A-118457.1	AAAuGAuGAAccuuGuAAAdTsdT	402	A-118458.1	UUuAcAAGGUUcAUcAUUUdTsdT	485	
AD-58157.1	A-118459.1	uGccuCAAGUcAcAuuuGAudTsdT	403	A-118460.1	AUcAAAUGUGACUUGAGGAdTsdT	486	
AD-58163.1	A-118461.1	GAuuGcAuAuGccuAuAAdTsdT	404	A-118462.1	UUuAuAAGcAUAUGcAAUCdTsdT	487	
AD-58169.1	A-118463.1	uAuccuGAuAAAAAAuuuAdTsdT	405	A-118464.1	uAAAUUUUUUuAUcAGGAUAdTsdT	488	
AD-58175.1	A-118465.1	GAAGuuuGcAGcuuuuAuudTsdT	406	A-118466.1	AAuAAAAGCUGcAAACUUCdTsdT	489	
AD-58181.1	A-118467.1	AGAAAuuGAucAuAuuGGAdTsdT	407	A-118468.1	UCcAAuAUGAUcAAUUUCUdTsdT	490	
AD-58187.2	A-118469.1	ccuGAuAAAAAAuuuAGuudTsdT	408	A-118470.1	AACuAAAAUUUUUUuAUcAGGdTsdT	491	
AD-58146.1	A-118471.1	GAAAAAGAAAAucuuAGuAAAAdTsdT	409	A-118472.1	UUuACuAAAGAUUuUCUUUUUCGTsdT	492	
AD-58152.1	A-118473.1	uuAucAAAGuAuAAAcAuudTsdT	410	A-118474.1	AAUGUUuuAuACUUUGAuAAdTsdT	493	
AD-58158.1	A-118475.1	ccuAcAAAcuGAAuuuGGudTsdT	411	A-118476.1	ACcAAAUUUcAGUUUGuAGGdTsdT	494	
AD-58164.1	A-118477.1	GGAGcAAAcAuAuGucAuudTsdT	412	A-118478.1	AAUGAcAuAUGUUUGCUCCdTsdT	495	
AD-58170.1	A-118479.1	AuGuAAcAAcuGuAGuucAdTsdT	413	A-118480.1	UGAACuAcAGUUGUuAcAUdTsdT	496	
AD-58176.1	A-118481.1	GGAAAucAuuGGAAcAuuudTsdT	414	A-118482.1	AAAUGUUCcAAUGAUUUCCdTsdT	497	
AD-58182.1	A-118483.1	uAAGAAuuuuGAAAuuAcuudTsdT	415	A-118484.1	AGuAAUUUcAAAAUUUCUuAdTsdT	498	
AD-58188.1	A-118485.1	uucuGcAAcuGAAuucGAudTsdT	416	A-118486.1	AUCGAAUUcAGUUGcAGAAdTsdT	499	
AD-58147.1	A-118487.1	ccuuGGAAAGAGuAuuucAdTsdT	417	A-118488.1	UGAAAuACUCUUUCcAAGGdTsdT	500	
AD-58153.2	A-118489.1	uGAuAAAAAAuuuAGuuAcdTsdT	418	A-118490.1	GuAACuAAAAUUUUUuAUcAdTsdT	501	
AD-58159.1	A-118491.2	cuuGGAAAGAGuAuuucAAdTsdT	419	A-118492.1	UUGAAAuACUCUUUCcAAGdTsdT	502	

AD-58190.1	A-118519.1	CACUAUAAUUACUUGAUUUdTdT	420	A-118520.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUGdTdT	503	
AD-58196.1	A-118521.1	UAACUCACUAUAAUUACUUdTdT	421	A-118522.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUAdTdT	504	
AD-58202.1	A-118523.1	ACAAAAUAACUCACUAUAAdTdT	422	A-118524.1	UUAUAGUGAGUUAUUUGUdTdT	505	
AD-58208.1	A-118525.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUUdTdT	423	A-118526.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGAdTdT	506	
AD-58214.1	A-118527.1	CAAAAUAACUCACUAUAAUdTdT	424	A-118528.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUGGdTdT	507	
AD-58220.1	A-118529.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCAdTdT	425	A-118530.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAGdTdT	508	
AD-58226.1	A-118531.1	GCAAGAUAUUUAUAAUAAUdTdT	426	A-118532.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCdTdT	509	
AD-58231.1	A-118533.1	AAUGUUUUGUCAAGUACAdTdT	427	A-118534.1	UGUACUUGACAAAAACAUUdTdT	510	
AD-58191.1	A-118535.1	UUAAACAACAAGUACCUUUdTdT	428	A-118536.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAAdTdT	511	
AD-58197.1	A-118537.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGAdTdT	429	A-118538.1	UCCUUCACAGACUUUCUGAdTdT	512	
AD-58203.1	A-118539.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAAdTdT	430	A-118540.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGUdTdT	513	
AD-58209.1	A-118541.1	AGUUCUGUGUUAAAAUGUCdTdT	431	A-118542.1	GACAUUUUAACACAGAACUdTdT	514	
AD-58233.1	A-118565.1	CfACfUfAUfAAUfUfACfUfUfGAUfUfUfdTsdT	432	A-118566.1	AAAUCfAAGUfAAUUfAUfAGUGdTsdT	515	
AD-58193.1	A-118567.1	UfAACfUfCfACfUfAUfAAUfUfACfUfUfdTsdT	433	A-118568.1	AAGUfAAUUfAUfAGUGAGUUUfAdTsdT	516	
AD-58199.1	A-118569.1	ACfAAAAUfAACfUfCfACfUfAUfAAdTsdT	434	A-118570.1	UUfAUfAGUGAGUUfAUUUUGUdTsdT	517	
AD-58205.1	A-118571.1	UfCfCfUfCfCfUfGGAAAUfUfGGCfCfUfUfdTsdT	435	A-118572.1	AAGGCCfAAUUUCCfAGAGGAdTsdT	518	
AD-58211.1	A-118573.1	CfAAAAUfAACfUfCfACfUfAUfAAUfdTsdT	436	A-118574.1	AUUfAUfAGUGAGUUfAUUUUGdTsdT	519	
AD-58217.1	A-118575.1	CfUfCfUfGGAAAUfUfGGCfCfUfUfCfAdTsdT	437	A-118576.1	UGAAGGCCfAAUUUCCfAGAGdTsdT	520	
AD-58223.1	A-118577.1	GCfAAGAUAUfUfUfUfAUfAAUfAdTsdT	438	A-118578.1	UfAUUfAUfAAAAAAUfAUCUUGCdTsdT	521	
AD-58229.1	A-118579.1	AAUfGUfUfUfUfGUfCfAAGUfACfAdTsdT	439	A-118580.1	UGUfACUUGfACfAAAAACfAUUdTsdT	522	
AD-58234.1	A-118581.1	UfUfAAACfAACfAAGUfACfCfUfUfUfdTsdT	440	A-118582.1	AAAGGUfACUUGUUGUUfAAAdTsdT	523	
AD-58194.1	A-118583.1	UfCfAGAAAGUfCfUfGUfGAAGGAdTsdT	441	A-118584.1	UCCUUCfACfAGACUUUCUGAdTsdT	524	
AD-58200.1	A-118585.1	ACfUfGAAGCfAUfUfUfGAUfGCfAAdTsdT	442	A-118586.1	UUGCfAUCfAAAUfGCUUCfAGUdTsdT	525	
AD-58206.1	A-118587.1	AGUfUfCfUfGUfGUfUfAAAAUfGUfCfUfdTsdT	443	A-118588.1	GACfAUUUUfAACfACfAGAACUdTsdT	526	
AD-58236.1	A-118423.2	cAcuAuAAuuAcuuGAuuuudTsdT	444	A-118644.1	AAAUcAAGuAAUuuAuAGuGdTsdT	527	
AD-58242.1	A-118425.2	uAAcucAcuAuAAuuAcuudTsdT	445	A-118645.1	AAGuAAUuuAuAGuGAGUuuAdTsdT	528	
AD-58248.1	A-118427.2	AcAAAAuuAAcucAcuAuAAdTsdT	446	A-118646.1	UuAuAGuGAGUuAuUuuGUudTsdT	529	

AD-58254.1	A-118429.2	uccucuGGAAAAuuGGccuudTsdT	447	A-118647.1	AAGGCcAAUUUCcAGAGGAdTsdT	530	
AD-58260.1	A-118431.2	cAAAAUAAcucAcuAuAAudTsdT	448	A-118648.1	AUuAUAGuGAGUuAuUuuGdTsdT	531	
AD-58266.1	A-118433.2	cucuGGAAAAuuGGccuucAdTsdT	449	A-118649.1	uGAAGGCcAAUUCcAGAGdTsdT	532	
AD-58272.1	A-118435.2	GcAAGAuAuuuucuAuAAuAdTsdT	450	A-118650.1	uAUuAUAAAAAcAUCuuGCdTsdT	533	
AD-58277.1	A-118437.2	AAuGuuuuucGucAAGuAcAdTsdT	451	A-118651.1	uGuACuuGAcAAAAAcAuUdTsdT	534	
AD-58237.1	A-118439.2	uuAAAcAAcAAGuAccuudTsdT	452	A-118652.1	AAAGGuACuuGuuGuUuAAdTsdT	535	
AD-58243.1	A-118441.2	ucAGAAAGucuGuGAAGGAdTsdT	453	A-118653.1	UCCuUcAcAGACuUUCuGAdTsdT	536	
AD-58249.1	A-118443.2	AcuGAAGcAuuuGAuGcAAdTsdT	454	A-118654.1	uuGcAUcAAAAUGCuUcAGUdTsdT	537	
AD-58255.1	A-118445.2	AGuucuGuGuuAAAAAuGucdTsdT	455	A-118655.1	GAcAuUuUuAAcAcAGAACUdTsdT	538	
AD-58279.1	A-118423.3	cAcuAuAAUuAcuuGAuuudTsdT	456	A-118667.1	AAAUCAAGuAAuuAuAgugdTsdT	539	
AD-58239.1	A-118425.3	uAAcucAcuAUuAAuuAcuudTsdT	457	A-118668.1	AAGuAAUUAUuAGuGAGuuadTsdT	540	
AD-58245.1	A-118427.3	AcAAAAuAAcucAcuAuAAdTsdT	458	A-118669.1	UuAuAGuGAGuuAuuuugdTsdT	541	
AD-58251.1	A-118429.3	uccucuGGAAAAuuGGccuudTsdT	459	A-118670.1	AAGGCCAAUUCCAGAggadTsdT	542	
AD-58257.1	A-118431.3	cAAAAUAAcucAcuAuAAudTsdT	460	A-118671.1	AuUAuAGuGAGUuAuuuugdTsdT	543	
AD-58263.1	A-118433.3	cucuGGAAAAuuGGccuucAdTsdT	461	A-118672.1	UGAAGGCCAAuuuCCAgaggdTsdT	544	
AD-58269.1	A-118435.3	GcAAGAuAuuuuuAuAAuAdTsdT	462	A-118673.1	UAuUAuAAAAAAuAuCuugcdTsdT	545	
AD-58275.1	A-118437.3	AAuGuuuuuGucAAGuAcAdTsdT	463	A-118674.1	UGuACuUGACAAAAACauudTsdT	546	
AD-58280.1	A-118439.3	uuAAAcAAcAAGuAccuudTsdT	464	A-118675.1	AAAGGuACuUGuuGuuuaadTsdT	547	
AD-58240.1	A-118441.3	ucAGAAAGucuGuGAAGGAdTsdT	465	A-118676.1	UCCuUCACAGACuuuCugadTsdT	548	
AD-58246.1	A-118443.3	AcuGAAGcAuuuGAuGcAAdTsdT	466	A-118677.1	UuGCAUCAAAAuGCuuCagudTsdT	549	
AD-58252.1	A-118445.3	AGuucuGuGuuAAAAuGucdTsdT	467	A-118678.1	GACAuUuUAACACAGAacudTsdT	550	

*안티센스 가닥이 표적으로 하는 유전자 은행 기록의 총 올리고 명칭 및 뉴클레오티드 서열 내의 위치는 표 5에 나타낸 것에 상응한다.

표 7. GalNAc 컨쥬게이트된 iRNA를 사용한 Hep3B 세포에서의 C5 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별 번호	10nM AVG	0.1nM AVG	10nM STDEV	0.1nM STDEV
AD-58093.1	15.62	21.60	7.48	6.52
AD-58099.1	9.07	14.70	1.18	4.65
AD-58105.1	36.71	60.23	5.07	19.83
AD-58111.1	11.83	22.78	3.51	12.75
AD-58117.1	12.43	33.46	2.00	23.56
AD-58123.1	8.05	15.18	2.89	7.94
AD-58129.1	10.77	40.06	1.30	19.66
AD-58088.1	6.55	16.40	1.24	4.58
AD-58094.1	19.59	40.68	7.64	12.30
AD-58100.1	10.92	20.12	0.74	8.38
AD-58106.1	10.97	37.23	2.49	19.95
AD-58112.1	13.24	29.32	2.90	14.08
AD-58118.1	6.63	15.23	0.54	5.72
AD-58124.1	7.17	13.00	1.44	6.48
AD-58130.1	10.38	17.92	2.36	6.92
AD-58089.1	8.81	30.67	2.91	10.53
AD-58095.1	8.72	14.66	1.04	3.37
AD-58101.1	8.17	19.36	1.30	5.69
AD-58107.1	4.84	18.10	1.66	7.21
AD-58113.1	8.78	14.62	1.77	7.89
AD-58119.1	8.90	15.01	0.91	7.35
AD-58125.1	11.13	17.04	2.61	9.03
AD-58131.1	13.50	40.14	1.08	12.07
AD-58090.1	7.90	21.57	2.95	6.61
AD-58096.1	8.02	16.56	1.54	6.68
AD-58102.1	12.40	27.93	1.83	11.78
AD-58108.1	12.02	15.07	2.88	5.74
AD-58114.1	11.86	25.05	1.48	9.46
AD-58120.1	7.65	10.57	0.58	3.56
AD-58126.1	8.45	15.39	2.08	7.42
AD-58132.1	8.50	19.26	2.52	9.38
AD-58091.1	8.68	18.05	2.95	6.62
AD-58097.1	9.31	23.02	0.67	10.10
AD-58103.1	8.53	17.23	2.90	7.27
AD-1955	57.41	81.16	10.76	5.29
모의	78.61	75.97	5.70	2.76
미처리	100	100	6.13	5.98

표 8. GalNAc 컨쥬게이트된 iRNA를 사용한 일차 마우스 간세포에서의 C5 단일 용량 트랜스펙션 스크린

듀플렉스 식별번호	10nM AVG	0.1nM AVG	10nM STDEV	0.1nM STDEV
AD-58093.1	1.53	1.65	0.17	0.25
AD-58099.1	1.65	1.50	0.61	0.22
AD-58105.1	11.20	46.95	0.08	3.89
AD-58111.1	2.49	2.13	0.26	0.20
AD-58117.1	3.57	31.91	0.93	0.62
AD-58123.1	4.29	2.97	0.11	2.22
AD-58129.1	1.19	8.53	0.23	0.72
AD-58088.1	0.84	1.34	0.68	0.07
AD-58094.1	11.34	66.82	0.17	3.01
AD-58100.1	2.78	1.51	0.43	0.33
AD-58106.1	6.79	52.91	4.42	6.78
AD-58121.1	1.94	2.15	0.04	0.91
AD-58133.1	1.74	3.25	0.19	1.64
AD-58116.1	1.76	2.21	1.27	0.78
AD-1955	87.39	91.71	5.77	4.68
모의	79.67	89.02	1.51	3.91
미처리	100	100	6.39	13.11

표 9. GalNAc 컨쥬게이트된 iRNA를 사용한 일차 시노몰구스 간세포에서의 C5 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별 번호	500nM AVG	5nM AVG	500nM STDEV	5nM STDEV
AD-58093.1	63.94	83.09	2.14	12.65
AD-58099.1	61.34	85.85	12.32	21.95
AD-58105.1	91.98	97.57	6.09	11.48
AD-58111.1	71.27	92.28	1.93	12.72
AD-58117.1	73.42	88.82	3.24	11.08
AD-58123.1	75.14	73.06	7.72	9.71
AD-58129.1	81.66	90.62	2.13	4.77
AD-58088.1	53.63	87.03	5.93	19.86
AD-58094.1	89.62	93.65	0.87	14.76
AD-58100.1	79.56	96.70	4.31	1.10
AD-58106.1	116.24	125.99	14.28	40.65
AD-58112.1	97.19	107.81	N/A	3.13
AD-58118.1	67.40	97.38	5.28	22.64
AD-58124.1	58.04	96.14	8.72	10.64
AD-58130.1	84.19	88.65	10.50	4.34
AD-58089.1	83.83	83.44	1.91	12.26
AD-58095.1	58.53	78.02	15.07	12.45
AD-58101.1	76.68	76.73	3.95	6.35
AD-58107.1	57.37	86.78	14.71	2.99
AD-58113.1	37.79	71.10	8.27	7.76
AD-58119.1	36.77	83.16	3.42	9.66
AD-58125.1	72.40	96.53	4.46	4.96
AD-58131.1	95.58	101.69	10.17	2.21
AD-58090.1	56.37	75.00	3.21	4.97
AD-58096.1	44.33	57.99	11.46	25.17
AD-58102.1	95.46	89.35	0.83	1.76
AD-58108.1	41.54	56.41	8.41	0.14
AD-58114.1	88.32	101.88	20.02	30.29
AD-58120.1	37.34	56.41	0.73	2.14
AD-58126.1	84.97	105.90	2.39	7.96
AD-58132.1	81.55	85.12	12.93	8.94
AD-58091.1	78.88	84.60	44.66	17.40
AD-58097.1	106.06	98.16	13.74	3.14
AD-58103.1	57.21	89.46	6.40	5.93
미처리	100	100	8.77	10.33

표 10. GalNAc 컨쥬게이트된 iRNA를 사용한 일차 마우스 간세포에서의 C5 단일 용량 자유 흡수 스크린

듀플렉스 식별번호	500nM AVG	5nM AVG	500nM STDEV	5nM STDEV
AD-58093.1	31.62	64.91	7.13	8.39
AD-58099.1	9.46	29.63	1.29	5.66
AD-58105.1	84.77	96.41	5.22	1.89
AD-58111.1	17.35	50.95	1.21	3.16
AD-58117.1	94.95	139.52	15.43	43.39
AD-58123.1	13.07	44.58	2.11	3.49
AD-58129.1	68.87	85.04	2.62	4.42
AD-58088.1	17.61	48.22	2.22	3.40
AD-58094.1	95.92	104.23	4.16	6.53
AD-58100.1	34.92	61.71	1.30	2.15
AD-58106.1	85.26	107.53	2.30	3.38
AD-58121.1	12.88	43.76	1.41	1.28
AD-58133.1	20.97	42.76	0.24	0.11
AD-58116.1	8.35	38.04	1.35	1.40
미처리	100.00	100.00	3.85	4.38

표 11. GalNAc 컨쥬게이트된 iRNA를 사용한 일차 시노몰구스 간세포에서에서의 IC_{50} 데이터

듀플렉스 식별번호	IC_{50} (nM)	STDEV
AD-58099.1	3.131	1.141
AD-58111.1	12.750	5.280
AD-58123.1	0.679	7.587
AD-58088.1	0.218	3.487
AD-58113.1	7.296	3.540
AD-58119.1	33.240	14.740
AD-58096.1	10.380	4.199
AD-58108.1	0.953	10.080
AD-58120.1	36.170	88.070

표 12. GalNAc 컨쥬게이트된 iRNA를 사용한 일차 마우스 간세포에서에서의 IC_{50} 데이터

듀플렉스 식별번호	IC_{50} (nM)	STDEV
AD-58099	3.777	0.122
AD-58111	0.622	2.421
AD-58123	0.549	1.626
AD-58088	9.513	2.588
AD-58121	2.169	1.176
AD-58133	3.802	1.006
AD-58116	2.227	0.604
AD-58644.1	4.596	0.3506
AD-58651.1	59.76	51.99
AD-58641.1	0.82	0.2618
AD-58648.1	7.031	1.256
AD-58642.1	0.5414	0.7334
AD-58649.1	3.32	4.922
AD-58647.1	1.356	0.5215
AD-58654.1	2.09	0.8338
AD-58645.1	2.944	0.3315
AD-58652.1	5.316	2.477
AD-58643.1	2.179	1.112
AD-58650.1	8.223	3.76
AD-58646.1	2.581	0.8186
AD-58653.1	2.451	1.249

표 13. 변형 및 비변형 iRNA를 사용한 Hep3B 세포에서의 C5 단일 용량 스크린

듀플렉스	1nM AVG	0.01nM AVG	1nM STDEV	0.01nM STDEV
AD-58143.1	12.13	100.58	3.47	3.94
AD-58149.1	10.46	64.97	0.98	0.00
AD-58155.1	44.88	76.24	1.56	3.74
AD-58161.1	8.51	102.30	1.06	0.50
AD-58167.1	6.54	76.24	1.15	3.74
AD-58173.1	6.85	107.44	0.85	4.74
AD-58179.1	10.19	78.07	0.59	1.15
AD-58185.1	29.46	79.99	3.64	0.78
AD-58144.1	16.82	81.95	1.09	0.40
AD-58150.1	11.05	76.20	2.55	0.00
AD-58156.1	25.92	76.73	2.72	1.50
AD-58162.1	13.25	71.89	0.43	3.87
AD-58168.1	9.74	45.16	0.52	1.11
AD-58174.1	4.84	70.14	0.25	2.75
AD-58180.1	9.41	56.77	1.91	1.95
AD-58186.1	9.97	68.91	1.03	0.34
AD-58145.1	14.29	103.38	1.94	2.03
AD-58151.1	10.16	81.17	1.71	4.77
AD-58157.1	4.72	63.19	1.05	0.00
AD-58163.1	4.95	40.13	1.65	0.59
AD-58169.1	17.02	83.10	1.88	2.04
AD-58175.1	8.30	62.54	0.28	0.31
AD-58181.1	21.89	55.26	4.22	3.52
AD-58187.1	61.96	71.12	2.61	2.79
AD-58146.1	14.25	95.23	2.64	6.53
AD-58152.1	11.22	70.09	0.80	7.88
AD-58158.1	7.96	98.86	0.76	4.36
AD-58164.1	11.60	43.83	2.06	3.43
AD-58170.1	12.28	39.59	0.96	1.36
AD-58176.1	6.89	38.77	1.04	1.33
AD-58182.1	18.65	55.78	0.96	0.55

AD-58188.1	5.40	69.39	1.07	0.34
AD-58147.1	8.22	106.66	0.77	2.61
AD-58153.1	68.10	104.17	4.44	18.29
AD-58159.1	8.76	81.41	1.54	2.79
AD-58190.1	21.94	77.26	2.23	0.76
AD-58196.1	15.97	72.43	1.07	5.32
AD-58202.1	11.99	93.83	5.34	2.76
AD-58208.1	18.63	52.07	12.88	2.55
AD-58214.1	6.85	94.15	0.51	2.31
AD-58220.1	11.50	78.34	3.85	0.77
AD-58226.1	5.77	57.75	1.71	1.13
AD-58231.1	7.23	75.67	1.07	0.74
AD-58191.1	35.40	66.17	5.50	4.21
AD-58197.1	12.05	67.49	1.70	0.33
AD-58203.1	15.16	66.80	1.46	1.31
AD-58209.1	7.58	71.23	3.58	6.28
AD-58233.1	27.01	86.02	0.86	0.42
AD-58193.1	15.37	99.85	1.44	0.00
AD-58199.1	21.52	78.39	6.02	16.40
AD-58205.1	24.13	78.88	5.46	0.77
AD-58211.1	16.38	32.37	2.61	0.48
AD-58217.1	12.23	70.16	0.29	3.44
AD-58223.1	8.51	72.85	3.01	1.79
AD-58229.1	5.50	75.93	1.96	0.37
AD-58234.1	46.86	101.94	15.59	0.00
AD-58194.1	14.49	107.05	2.47	4.20
AD-58200.1	16.21	61.04	0.96	1.20
AD-58206.1	13.25	37.73	2.82	2.03
AD-58236.1	8.29	119.17	1.16	2.92
AD-58242.1	12.05	102.69	0.44	4.03
AD-58248.1	62.78	83.41	15.22	3.27
AD-58254.1	11.18	100.54	1.59	0.00
AD-58260.1	8.42	71.84	1.10	0.35
AD-58266.1	14.05	92.21	1.91	2.26
AD-58272.1	22.63	81.11	1.62	1.59

AD-58277.1	70.51	75.67	4.80	0.74
AD-58237.1	28.10	98.56	1.96	5.79
AD-58243.1	14.16	86.05	1.11	2.95
AD-58249.1	77.08	96.45	15.14	0.95
AD-58255.1	12.27	47.89	2.58	0.00
AD-58279.1	25.78	94.13	5.52	0.46
AD-58239.1	22.98	83.45	0.28	4.91
AD-58245.1	89.60	90.93	15.24	0.45
AD-58251.1	28.39	86.32	7.29	0.00
AD-58257.1	48.97	64.53	9.10	1.90
AD-58263.1	9.14	83.39	1.27	1.63
AD-58269.1	83.84	75.94	15.90	1.12
AD-58275.1	10.29	86.32	0.73	0.85
AD-58280.1	72.77	110.04	7.44	3.24
AD-58240.1	65.42	75.69	3.82	2.23
AD-58246.1	59.19	65.88	28.95	0.65
AD-58252.1	15.35	97.26	1.14	7.62
모의	76.53	66.57	14.26	4.72
AD-1955	72.30	82.72	19.54	49.99
미처리	100.00	100.00	21.68	26.78

표 14. 변형 및 비변형 iRNA를 사용한 일차 마우스 간세포에서의 C5 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별 번호	1nM AVG	0.1nM AVG	1nM STDEV	0.1nM STDEV
AD-58143.1	4.51	81.77	3.13	8.75
AD-58149.1	4.65	73.16	3.14	20.17
AD-58155.1	65.56	79.74	4.66	9.36
AD-58161.1	16.82	81.11	6.22	7.43
AD-58167.1	4.72	77.12	1.17	14.25
AD-58173.1	5.57	76.00	3.14	13.52
AD-58179.1	14.55	77.88	1.44	18.40
AD-58185.1	15.69	72.59	8.67	7.81
AD-58144.1	8.70	91.49	0.90	7.08

AD-58150.1	12.51	84.01	1.64	8.20
AD-58156.1	18.23	97.32	1.47	19.50
AD-58162.1	7.72	78.89	5.19	13.80
AD-58190.1	11.86	92.80	2.82	4.41
AD-58196.1	7.27	82.71	1.39	31.81
AD-58202.1	10.67	87.11	1.04	35.79
AD-58208.1	32.21	74.39	8.60	27.45
AD-58214.1	4.24	67.63	0.45	17.85
AD-58220.1	13.64	96.14	4.56	14.36
AD-58226.1	3.83	63.44	1.30	11.94
AD-58231.1	5.95	82.24	2.80	17.36
AD-58191.1	14.50	99.50	5.48	5.53
AD-58197.1	16.12	93.09	0.81	3.21
AD-58203.1	12.52	104.63	5.98	6.02
AD-58209.1	8.79	59.35	3.05	13.07
AD-58233.1	9.50	64.26	5.69	8.70
AD-58193.1	8.88	89.60	3.36	3.08
AD-58199.1	13.56	87.14	2.18	6.44
AD-58205.1	46.84	89.13	4.48	17.16
AD-58211.1	13.10	111.62	1.10	21.54
AD-58217.1	29.79	117.49	11.85	20.41
AD-58223.1	20.53	105.44	1.94	2.98
AD-58229.1	13.76	98.15	1.05	9.03
AD-58234.1	12.33	71.34	0.72	4.17
AD-58194.1	14.02	90.60	1.39	15.64
AD-58200.1	5.25	90.95	1.37	31.70
AD-58206.1	8.19	109.47	3.99	21.75
AD-58236.1	2.07	70.19	0.80	20.59
AD-58242.1	4.76	53.26	1.59	11.56
AD-58248.1	62.42	78.23	5.47	25.85
AD-58254.1	16.47	70.22	2.92	21.74
AD-58260.1	2.84	75.65	0.38	11.59
AD-58266.1	40.70	89.88	16.05	11.57
AD-58272.1	21.42	59.44	13.29	10.98
AD-58277.1	71.72	121.44	16.35	21.16

AD-58237.1	11.85	112.68	9.22	12.88
AD-58243.1	10.46	90.64	3.42	4.33
AD-58249.1	71.47	113.30	4.30	3.84
AD-58255.1	6.86	78.55	2.22	28.37
AD-58279.1	7.15	74.96	2.84	4.72
AD-58239.1	13.64	106.45	1.87	8.25
AD-58245.1	68.67	112.08	21.89	7.73
AD-58251.1	47.01	133.20	4.69	7.14
AD-58257.1	30.68	87.51	2.87	32.84
AD-58263.1	7.22	83.23	2.55	37.50
AD-58269.1	78.90	106.06	5.07	3.04
AD-58275.1	8.92	95.77	1.91	7.14
AD-58280.1	16.67	78.47	4.15	6.06
AD-58240.1	71.03	138.54	5.32	10.87
AD-58246.1	71.87	89.02	4.95	8.63
AD-58252.1	4.04	56.10	1.23	12.02
모의	66.84	82.81	2.75	17.19
AD-1955	87.44	102.07	3.64	4.08
미처리	100.00	100.00	15.25	18.37

표 15. 변형 및 비변형 iRNA를 사용한 Hep3B 세포에서의 IC_{50} 데이터

듀플렉스 식별번호	IC_{50} (pM)	STDEV
AD-58143.1	36.35	12.26
AD-58149.1	5.735	6.196
AD-58161.1	78.12	26.64
AD-58167.1	31.03	18.14
AD-58173.1	29.12	16.53
AD-58236.1	52.73	32.02
AD-58242.1	8.859	4.321
AD-58260.1	7.706	5.094
AD-58263.1	96.64	47.61

표 16. 변형 및 비변형 iRNA를 사용한 일차 마우스 간세포에서의 IC_{50} 데이터

듀플렉스 식별번호	IC_{50} (pM)	STDEV
AD-58260.1	1.015	0.9676
AD-58149.1	1.309	1.749
AD-58167.1	1.991	2.477
AD-58242.1	0.5866	1.8
AD-58236.1	0.4517	0.06392
AD-58143.1	0.8876	0.1613
AD-58279.1	3.116	0.7368
AD-58252.1	7.153	1.021
AD-58173.1	7.144	19.88
AD-58263.1	3.224	5.478

실시예 3. 생체내 스크리닝

7개의 GalNAC 컨쥬게이트된 iRNA의 서브셋을 추가의 생체내 평가를 위해 선택하였다.

C57BL/6 마우스(그룹마다 N=3)에 10 mg/kg의 GalNAc 컨쥬게이트된 듀플렉스 또는 동부피의 1× Dulbecco's 인산염-완충 염수(DPBS)(Life Technologies, Cat# 14040133)를 피하 주사하였다. 48시간 후에, 마우스를 안락사시키고, 간을 절개하고, 액체 질소에서 급속 동결시켰다. 간을 2000 Geno/Grinder(SPEX SamplePrep, Metuchen, NJ)에서 분쇄하였다. RNA 분리를 위하여 시료당 대략 10 mg의 간 분말을 사용하였다. 시료를 먼저 TissueLyserII(Qiagen Inc, Valencia, CA)에서 균질화시킨 다음, RNA를 진공/회전 기술을 사용하여, 제조처의 프로토콜에 따라 RNeasy 96 Universal Tissue Kit(Qiagen Inc, Cat#74881)를 사용하여 추출하였다. NanoDrop 8000(Thermo Scientific, Wilmington, DE)으로 RNA 농도를 측정하고, 100 ng/μl로 조정하였다. cDNA 및 RT-PCR을 상기 기술된 바와 같이 수행하였다.

단일 용량 스크린의 결과는 도 2에 도시되어 있다. 표 17은 표기된 GalNAC 컨쥬게이트된 변형 iRNA를 사용한 생체내 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 DPBS 처리 마우스에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다. "실험" 열은 평균이 계산되는 실험의 개수를 나열한 것이다. 분석한 모든 실험에 걸쳐, 그룹 내의 모든 마우스로부터 표준 편차를 계산한다.

표 17. 생체내 C5 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별 번호	실험	AVG	STDEV
AD-58088.2	2	82.66	13.54
AD-58644.1	1	37.79	9.63
AD-58651.1	1	75.33	5.21
AD-58099.2	2	71.94	15.45
AD-58641.1	1	20.09	4.09
AD-58648.1	1	48.43	9.07
AD-58111.2	3	67.17	13.60
AD-58642.1	2	21.78	5.32
AD-58649.1	1	45.30	14.02
AD-58116.2	2	70.16	10.32
AD-58647.1	1	26.77	4.14
AD-58654.1	1	50.06	27.85
AD-58121.2	2	52.56	13.00
AD-58645.1	1	24.60	1.29
AD-58652.1	1	52.67	3.87
AD-58123.2	2	65.70	9.60
AD-58643.1	1	23.21	2.41
AD-58650.1	1	46.75	14.10
AD-58133.2	3	51.98	13.45
AD-58646.1	2	28.67	5.34
AD-58653.1	1	43.02	10.61
PBS	3	100.00	9.03

가장 효율적인 GalNAC 컨쥬게이트된 iRNA 중 2개를 추가의 포스포로티오에이트 결합을 포함하도록 더욱 변형시키고(표 18), 이들 듀플렉스의 효능을 상기 기술된 바와 같이 생체내에서 결정하였다. 단일 용량 스크린의 결과는 도 3에 도시되어 있으며, 추가의 포스포로티오에이트 결합이 있는 iRNA 작용제가 포스포로티오에이트 결합이 없거나, 보다 소수의 포스포로티오에이트 결합이 있는 iRNA 작용제보다 더욱 효율적임을 나타낸다.

표 18. 포스포로티오에이트 변형 GalNAC 컨쥬게이트된 C5 iRNA

듀플렉스 식별 번호	센스 가닥	센스 서열	SEQ ID NO:	안티센스	안티센스 서열	SEQ ID NO:	교차 반응성
AD-58642.1	A-119324.1	GfsasCfaAfuAfuAfAfCfuCfuAfuAfuUfuL96	551	A-119325.1	asUfsuAfuAfgUfgAfgmuAfuUfuUfgUfcsasa	555	HumRheMusRat
AD-58111.2	A-118316.1	GfaCfaAfaAfuAfAfCfuCfuCfuAfuAfuUfuL96	552	A-118317.1	aUfuAfuAfgUfgAfgmuAfuUfuUfgUfcsAfsa	556	HumRheMusRat
AD-58646.1	A-119332.1	CfsasGfaUfcAfuAfCfAfcAfuUfuUfcAfgUfL96	553	A-119333.1	asCfsuGfaAfuUfuCfugmUfuGfaUfcUfgscsa	557	MusRat
AD-58133.2	A-118386.1	CfaGfaUfcAfaAfCfAfcAfuUfuUfcAfgUfL96	554	A-118387.1	aCfuGfaAfuUfuCfugmUfuGfaUfcUfgsCfsa	558	MusRat

상기 기술된 iRNA 작용제의 침묵화 능력에 대한 추가의 포스포로티오에이트 결합의 영향을 고려해 볼 때, 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 추가의 GalNAc 컨쥬게이트된 iRNA 듀플렉스의 효능(표 19)을 상기 기술된 바와 같이 생체내에서 결정하였다. 이러한 단일 용량 스크린의 결과는 도 4에 도시되어 있다.

단일의 2.5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 25 mg/kg 용량을 생쥐에 투여하고, 제7일에 존재하는 C5 단백질의 양(도 5b) 및 제4일 및 제7일에 존재하는 C5 단백질의 활성(도 5a)을 측정함으로써 생체내에서 AD-58642의 침묵화의 기간을 측정하였다. 도 5에 나타낸 바와 같이, 25 mg/kg 용량에서 제4일까지 C5 단백질의 활성의 50% 감소와, 제7일에는 C5 단백질의 활성의 70% 초과의 감소가 있었다.

전체 혈청의 웨스턴 블롯 분석에 의해 C5 단백질의 양을 측정하였다. C5 단백질의 활성을 용혈 검정에 의해 측정하였다. 약술하면, 인간 C5 고갈 인간 혈청의 고정 희석액을 마우스 혈청과 혼합하고, 항체-코팅된 양 적혈구와 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 헤모글로빈 흡광도를 측정하고, 참조 곡선(마우스 혈청의 단계 희석을 사용하여 만든)에 비한 용혈%를 계산하였다.

또한, 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 25 mg/kg의 AD-58642의 단일의 피하 주사 후에, 생체내에서 AD-58642의 효능을 마우스에서 분석하였다. 제5일에, C5 mRNA를 qPCR을 사용하여 간 시료에서 분석하고, C5 활성을 용혈에 대하여 분석하고, C5 단백질의 양을 전체 혈청의 웨스턴 블롯 분석에 의해 측정하였다.

도 6a 및 도 6b에 나타낸 바와 같이, 10 mg/kg 용량에 비하여, 25 mg/kg의 용량에서, C5 mRNA를 억제하는 AD-58642의 효능의 오직 미소한 개선(즉, 약 5%)이 있지만, 25 mg/kg 용량을 사용하여 침묵화는 평균 85%이다. 또

한, 약 2.5 mg/kg의 IC_{50}을 사용하여 용량 반응 효과가 있다.

도 7a 및 도 7b 및 도 8은 AD-58642가 C5 단백질의 양(도 8) 및 C5 단백질 활성(도 7a 및 도 7b)을 감소시키는 데 유효한 것을 나타낸다.

또한, 단일의 0.625 mg/kg, 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-58641을 C57Bl/6(n=3) 마우스에 피하 투여하고, ELISA에 의해 제5일 및 제9일에 이들 동물에 존재하는 C5 단백질의 양을 측정함으로써, 생체내에서 AD-58641의 침묵화 기간을 측정하였다. 약술하면, 혈청을 제0일, 사전-채혈, 제5일 및 제9일에 수집하고, C5 단백질의 수준을 ELISA에 의해 정량화하였다. C5 단백질 수준을 제0일 사전-채혈 수준으로 정규화시켰다. 도 9에 도시된 바와 같이, 결과는 용량 의존적인 강력하고 지속적인 C5 혈청 단백질의 낙-다운이 있음을 나타낸다(단일 용량 ED_{50}은 0.6 mg/kg이었음).

또한, 다중-용량 투여 프로토콜을 사용하여, C57Bl/6 마우스에서 화합물 AD-58641을 효능에 대하여 시험하였다. 제0일, 제1일, 제2일 및 제3일에 마우스에 0.625 mg/kg, 1.25 mg/kg 또는 2.5 mg/kg 용량의 AD-58641 화합물을 피하 투여하였다. 혈청을 도 10에 나타낸 바와 같이 제0일 및 제8일에 수집하고, ELISA에 의해 C5 단백질 수준에 대하여 분석하였다. C5 수준을 제0일 사전-채혈 수준으로 정규화시켰다. 도 10은 AD-58641의 다중 투여가 시험된 모든 용량에서 C5 단백질의 침묵화를 달성하며, 2.5 mg/kg의 용량에서 C5 단백질의 침묵화가 90% 초과임을 보여준다.

화합물 AD-58641을 효능에 대하여 추가로 시험하고, 반복 투여 프로토콜을 사용하여 생쥐에서 화합물의 누적 효과를 평가하였다. 야생형 Sprague Dawley 생쥐에, 2.5 mg/kg/용량 또는 5.0 mg/kg/용량을 3주 동안 주 2회(q2w x3) 피하 주사하였다. 혈청을 제0일, 제4일, 제7일, 제11일, 제14일, 제18일, 제25일, 제28일 및 제32일에 수집하였다. 혈청 용혈 활성을 생쥐 혈청의 1:150 희석액을 GVB++ 완충제에서 1시간 동안 감작된 양 적혈구와 인큐베이션시키는 용혈 분석법을 사용하여 정량화하고, 415 nm에서 흡광도를 측정함으로써 헤모글로빈 방출을 정량화하였다(도 11a 참조). 또한, 시료에 존재하는 C5 단백질의 양을 ELISA에 의해 측정하였다(도 11b). 결과는 약 90% 용혈 활성 억제를 달성하는, 용량 의존적인 강력하고 지속적인 용혈 활성의 감소를 나타낸다.

표 19. 추가의 포스포로티오에이트 변형 GalNAC 컨쥬게이트된 C5 iRNA

듀플렉스 식별 번호	센스가닥	센스 서열	SEQ ID NO:	안티센스	안티센스 서열	SEQ ID NO:	시작 위치	교차반응성	PS#
AD-58068.2	A-118324.1	AfuUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	559	A-118325.1	asAfaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfusCfsu	580	984	HumRheMus	2
AD-58644.1	A-119328.1	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	560	A-119329.1	asAfsaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfuscsu	581	984	HumRheMus	6
AD-58651.1	A-119328.2	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	561	A-119339.1	asAfsaGfsgUfsaCfuUfguuGfuUfuAfsaAfsuscsu	582	984	HumRheMus	14
AD-58099.2	A-118312.1	UfgAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	562	A-118313.1	usUfaUfaUfuGfaGfaaUfuUfuGfuGfuCfasAfsu	583	1513	HumRheMusRat	2
AD-58641.1	A-119322.1	UfsgsAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	563	A-119323.1	usUfsaUfaGfuGfaGfaaUfuUfuGfuGfuCfasasu	584	1513	HumRheMusRat	6
AD-58648.1	A-119322.2	UfsgsAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	564	A-119336.1	usUfsaUfsaGfaGfaGfaaUfsuUfsuGfsuCfsasasu	585	1513	HumRheMusRat	14
AD-58111.2	A-118316.1	GfaCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	565	A-118317.1	aUfuAfuAfgUfgAfgaaAfuUfuUfgUfcsAfsa	586	1514	HumRheMusRat	2
AD-58642.1	A-119324.1	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	566	A-119325.1	asUfsuAfuAfgUfgAfgaaAfuUfuUfgUfcsasa	587	1514	HumRheMusRat	6
AD-58649.1	A-119324.2	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	567	A-119337.1	asUfsuAfsuAfsgUfsgAfsgaaAfsuUfsuUfgUfcsasa	588	1514	HumRheMusRat	14
AD-58116.2	A-118396.1	GfuUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	568	A-118397.1	aAfaAfgUfuCfaAfaaaUfcCfgGfaAfcCfsg	589	4502	MusRat	2
AD-58647.1	A-119334.1	GfsusUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	569	A-119335.1	asAfsaAfgUfuCfaAfaaaUfcCfgGfaAfcsCsg	590	4502	MusRat	6
AD-58654.1	A-119334.2	GfsusUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	570	A-119342.1	asAfsaAfsgUfsaCfsaAfsaaaUfscCfsgGfsaAfscsesg	591	4502	MusRat	14
AD-58121.2	A-118382.1	UfgCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	571	A-118383.1	uGfaAfaUfuGfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasGfsa	592	4945	MusRat	2
AD-58645.1	A-119330.1	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	572	A-119331.1	usGfsaAfaUfuGfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasgsa	593	4945	MusRat	6
AD-58652.1	A-119330.2	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	573	A-119340.1	usGfsaAfsaUfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasgsa	594	4945	MusRat	14

AD-58123.2	A-118320.1	AfaGfcAfaGfaUfAUfuUfuUfaAfuAfuAfL96	574	A-118321.1	usAfuUfaUfuAfuAfuuaUfcUfuGfcUfuUfuuUfsu	595	786	HumRheMus	2
AD-58643.1	A-119326.1	AfsasGfcAfaGfaUfAUfuUfuUfaAfuAfL96	575	A-119327.1	usAfuuUfaUfuAfuAfuuaUfcUfuGfcUfuuuuu	596	786	HumRheMus	6
AD-58650.1	A-119326.2	AfsasGfcAfaGfaUfAUfuUfuUfaAfuAfL96	576	A-119338.1	usAfuuUfuuUfuuAfuuAfuuauUfcUfuGfcUfuuuuu	597	786	HumRheMus	14
AD-58133.2	A-118386.1	CfaGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	577	A-118387.1	asCfuuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgsCfa	598	4947	MusRat	2
AD-58646.1	A-119332.1	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	578	A-119333.1	asCfsuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgscsa	599	4947	MusRat	6
AD-58653.1	A-119332.2	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	579	A-119341.1	asCfsuGfsaAfaUfuuGfuguUfsuGfaUfacUfgscsa	600	4947	MusRat	14

실시예 4: 추가의 siRNA의 설계, 합성 및 시험관내 스크리닝

siRNA 설계

센스 및 안티센스 가닥 둘 모두에 대하여 19개 뉴클레오티드 길이의 C5 듀플렉스를 유전자 은행 승인 번호 NM_001735.2에 기재된 인간 C5 mRNA 서열을 사용하여 설계하였다. 실질적으로 전체 5480개 뉴클레오티드 전사물에 걸쳐 있는 7개 초과의 뉴클레오티드 반복체를 함유하지 않는 569개의 듀플렉스를 초기에 확인하였다. 그 다음, 모든 569개 듀플렉스를 각각의 듀플렉스 위치에서 뉴클레오티드 쌍, 및 스크리닝을 위해 사용될 용량 및 세포주를 평가하는 선형 모델에 따라 예측된 효능에 대하여 점수를 매겼다. 또한, 듀플렉스를 맞춤형 무작위 대입 알고리즘을 사용하여 인간 RefSeq 집합에서 모든 전사물에 대하여 매치시키고, C5 이외의 전사물에 대하여 가장 낮은 미스매치 개수(가닥 당)에 대하여 점수를 매겼다. 그 다음, 합성하고 스크리닝할 듀플렉스를 하기의 계획에 따라 569개로부터 선택하였다: 전사물의 5'-말단에서 시작하여,

1) 예측된 효능이 가장 높고,

2) SERPINC1 이외의 모든 전사물에 대하여 둘 모두의 가닥에서 적어도 하나의 미스매치를 가지며,

3) 다른 듀플렉스 세트의 부분으로서 이미 합성되고 스크리닝된 적이 없는 듀플렉스를 매 10 ± 2개 뉴클레오티드의 "윈도우(window)" 내에서 선택하였다.

모든 기준을 만족시키는 듀플렉스가 주어진 윈도우 내에서 확인될 수 없다면, 윈도우를 건너뛰었다.

569개 C5 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 20에 나타나 있다.

표 20에 열거된 센스 및 안티센스 서열을 포함하는 듀플렉스의 시험관내 효능을 하기의 방법으로 결정한다.

세포 배양 및 트랜스펙션

HepG2 세포(ATCC, Manassas, VA)를 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 글루타민(ATCC)이 보충된 Eagle's 최소 필수 배지(ATCC)에서 5% CO_2의 분위기 하에 37℃에서 거의 컨플루언스까지 성장시킨 후, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 96-웰 플레이트에서 개별 웰에, 웰당 14.8 μl의 Opti-MEM + 0.2 μl의 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 5 μl의 각각의 164개 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 트랜스펙션을 수행하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 약 2.5×10^4개의 HepG2 세포를 함유하는 80 μl의 완전 성장 배지(항생제 비함유)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. RNA 정제 전에 세포를 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 실험은 20 nM에서 수행하였고, 나이브(naive) 세포 및 AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 루시퍼라제를 표적으로 하는 siRNA를 음성 대조군으로 포함시켰다.

DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 전체 RNA 분리

세포를 수집하고 150μl의 용해/결합 완충제에서 용해시킨 후, 플랫폼 진탕기(platform shaker) 상에서 700 rpm에서 5분 동안 혼합하였다(혼합 속도는 상기 과정 전체에서 동일하였다). 10 μl의 자성 비드 및 80 μl의 용해/결합 완충제 혼합물을 둥근 바닥 플레이트에 첨가하고, 1분 동안 혼합하였다. 자성 스탠드를 사용하여 자성 비드를 포획하고, 비드를 건드리지 않으면서 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 후, 용해된 세포를 남아있는 비드에 첨가하고 5분 동안 혼합하였다. 상청액을 제거한 후에, 자성 비드를, 150 μl의 세척 완충제 A를 사용하여 2회 세척하고, 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고, 상청액을 제거하였다. 이후, 150 μl의 세척 완충제 B를 사용하여 비드를 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 다음에, 150 μl 용리 완충제를 사용하여 비드를 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 비드가 2분 동안 건조되도록 하였다. 건조 후, 50μl의 용리 완충제를 첨가하고, 70 ℃에서 5분 동안 혼합하였다. 비드를 5분 동안 자석상에서 포획하였다. 분리된 RNA를 함유하는 40 μl의 상청액을 회수하여, 또 다른 96 웰 플레이트에 첨가하였다.

ABI High capacity cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

반응마다 2 μl 10× 완충제, 0.8 μl 25× dNTP, 2 μl 랜덤 프라이머, 1 μl 역전사효소, 1 μl RNase 억제제 및 3.2 μl의 H_2O의 마스터 믹스를 10 μl의 전체 RNA에 첨가하였다. cDNA를 하기의 단계를 통하여 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 써멀 사이클러(Hercules, CA)를 사용하여 생성하였다: 25℃에서 10분, 37℃에서 120분, 85℃에서 5초 및 4℃에서 유지.

리얼 타임 PCR

2 μl의 cDNA를, 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)에 웰당 0.5 μl 인간 GAPDH TaqMan 탐침(Applied Biosystems Cat #4326317E), 0.5 μl 인간 SERPINC1 TaqMan 탐침(Applied Biosystems cat # Hs00892758_m1) 및 5μl Lightcycler 480 탐침 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 리얼 타임 PCR을 LC480 Real Time PCR 장치(Roche)에서 행하였다.

상대 배수 변화를 계산하기 위하여, 실시간 데이터를 ΔΔCt 방법을 사용하여 분석하고, 20 nM AD-1955로 트랜스펙션된 세포로 수행된 분석법으로 정규화시켰다.

표 20. 추가의 C5 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

올리고 명칭	NM001735.2에서의 위치	센스 서열	SEQ ID NO:	안티센스 서열	SEQ ID NO:
NM_001735.2_3-21_s	3-21	UAUCCGUGGUUUCCUGCUA	601	UAGCAGGAAACCACGGAUA	1170
NM_001735.2_10-28_s	10-28	GGUUUCCUGCUACCUCCAA	602	UUGGAGGUAGCAGGAAACC	1171
NM_001735.2_22-40_s	22-40	CCUCCAACCAUGGGCCUUU	603	AAAGGCCCAUGGUUGGAGG	1172
NM_001735.2_33-51_s	33-51	GGGCCUUUUGGGAAUACUU	604	AAGUAUUCCCAAAAGGCCC	1173
NM_001735.2_43-61_s	43-61	GGAAUACUUUGUUUUUUAA	605	UUAAAAAACAAAGUAUUCC	1174
NM_001735.2_49-67_s	49-67	CUUUGUUUUUUAAUCUUCC	606	GGAAGAUUAAAAAACAAAG	1175
NM_001735.2_63-81_s	63-81	CUUCCUGGGGAAAACCUGG	607	CCAGGUUUUCCCCAGGAAG	1176
NM_001735.2_71-89_s	71-89	GGAAAACCUGGGGACAGGA	608	UCCUGUCCCCAGGUUUUCC	1177
NM_001735.2_81-99_s	81-99	GGGACAGGAGCAAACAUAU	609	AUAUGUUUGCUCCUGUCCC	1178
NM_001735.2_91-109_s	91-109	CAAACAUAUGUCAUUUCAG	610	CUGAAAUGACAUAUGUUUG	1179
NM_001735.2_102-120_s	102-120	CAUUUCAGCACCAAAAAUA	611	UAUUUUUGGUGCUGAAAUG	1180
NM_001735.2_109-127_s	109-127	GCACCAAAAAUAUUCCGUG	612	CACGGAAUAUUUUUGGUGC	1181
NM_001735.2_123-141_s	123-141	CCGUGUUGGAGCAUCUGAA	613	UUCAGAUGCUCCAACACGG	1182
NM_001735.2_130-148_s	130-148	GGAGCAUCUGAAAAUAUUG	614	CAAUAUUUUCAGAUGCUCC	1183
NM_001735.2_139-157_s	139157	GAAAAUAUUGUGAUUCAAG	615	CUUGAAUCACAAUAUUUUC	1184
NM_001735.2_150-168_s	150-168	GAUUCAAGUUUAUGGAUAC	616	GUAUCCAUAAACUUGAAUC	1185
NM_001735.2_163-181_s	163-181	GGAUACACUGAAGCAUUUG	617	CAAAUGCUUCAGUGUAUCC	1186

등록특허 10-2342916

NM_001735.2_172-190_s	172-190	GAAGCAUUUGAUGCAACAA	618	UUGUUGCAUCAAAUGCUUC	1187
NM_001735.2_183-201_s	183-201	UGCAACAAUCUUCUAUUAAA	619	UUUAAUAGAGAUUGUUGCA	1188
NM_001735.2_189-207_s	189-207	AAUCUCUAUUAAAAGUUAU	620	AUAACUUUUAAUAGAGAUU	1189
NM_001735.2_201-219_s	201-219	AAGUUAUCCUGAUAAAAAA	621	UUUUUUAUCAGGAUAACUU	1190
NM_001735.2_209-227_s	209-227	CUGAUAAAAAAAUUUAGUUA	622	UAACUAAAUUUUUUAUCAG	1191
NM_001735.2_221-239_s	221-239	UUAGUUACUCCUCAGGCCA	623	UGGCCUGAGGAGUAACUAA	1192
NM_001735.2_230-248_s	230-248	CCUCAGGCCAUGUUCAUUU	624	AAAUGAACAUGGCCUGAGG	1193
NM_001735.2_242-260_s	242-260	UUCAUUUAUCCUCAGAGAA	625	UUCUCUGAGGAUAAAUGAA	1194
NM_001735.2_252-270_s	252-270	CUCAGAGAAUAAAUUCCAA	626	UUGGAAUUUAUUCUCUGAG	1195
NM_001735.2_259-277_s	259-277	AAUAAAUUCCAAAACUCUG	627	CAGAGUUUUGGAAUUUAUU	1196
NM_001735.2_273-291_s	273-291	CUCUGCAAUCUUAACAAUA	628	UAUUGUUAAGAUUGCAGAG	1197
NM_001735.2_282-300_s	282-300	CUUAACAAUACAACCAAAA	629	UUUUGGUUGUAUUGUUAAG	1198
NM_001735.2_292-310_s	292-310	CAACCAAAACAAUUGCCUG	630	CAGGCAAUUGUUUUGGUUG	1199
NM_001735.2_301-319_s	301-319	CAAUUGCCUGGAGGACAAA	631	UUUGUCCUCCAGGCAAUUG	1200
NM_001735.2_313-331_s	313-331	GGACAAAACCCAGUUUCUU	632	AAGAAACUGGGUUUUGGUCC	1201
NM_001735.2_322-340_s	322-340	CCAGUUUCUUAUGUGUAUU	633	AAUACACAUAAGAAACUGG	1202
NM_001735.2_332-350_s	332-350	AUGUGUAUUUGGAAGUUGU	634	ACAACUUCCAAAUACACAU	1203
NM_001735.2_342-360_s	342-360	GGAAGUUGUAUCAAAGCAU	635	AUGCUUUGAUACAACUUCC	1204
NM_001735.2_349-367_s	349-367	GUAUCAAAGCAUUUUUCAA	636	UUGAAAAAUGCUUUGAUAC	1205
NM_001735.2_361-379_s	361-379	UUUUUCAAAAUCAAAAAGAA	637	UUCUUUUUGAUUUUUGAAAA	1206
NM_001735.2_371-389_s	371-389	CAAAAAGAAUGCCAAUAAC	638	GUUAUUGGCAUUCUUUUUG	1207

NM_001735.2_381-399_s	381-399	GCCAAUAACCUAUGACAAU	639	AUUGUCAUAGGUUAUUGGC	1208
NM_001735.2_389-407_s	389-407	CCUAUGACAAUGGAUUUCU	640	AGAAAUCCAUUGUCAUAGG	1209
NM_001735.2_399-417_s	399-417	UGGAUUUCUCUUCAUUCAU	641	AUGAAUGAAGAGAAAUCCA	1210
NM_001735.2_411-429_s	411-429	CAUUCAUACAGACAAACCU	642	AGGUUUGUCUGUAUGAAUG	1211
NM_001735.2_419-437_s	419-437	CAGACAAACCUGUUUAUAC	643	GUAUAAACAGGUUUGUCUG	1212
NM_001735.2_430-448_s	430-448	GUUUAUACUUCCAGACCAGU	644	ACUGGUCUGGAGUAUAAAC	1213
NM_001735.2_441-459_s	441-459	AGACCAGUCAGUAAAAGUU	645	AACUUUUACUGACUGGUCU	1214
NM_001735.2_450-468_s	450-468	AGUAAAAGUUAGAGUUUAU	646	AUAAACUCUAACUUUUACU	1215
NM_001735.2_460-478_s	460-478	AGAGUUUAUUCGUUGAAUG	647	CAUUCAACGAAUAAACUCU	1216
NM_001735.2_470-488_s	470-488	CGUUGAAUGGACGACUUGAA	648	UUCAAGUCGUCAUUCAACG	1217
NM_001735.2_483-501_s	483-501	CUUGAAGCCAGCCAAAAGA	649	UCUUUUGGCUGGCUUCAAG	1218
NM_001735.2_490-508_s	490-508	CCAGCCAAAAGAGAAACUG	650	CAGUUUCUCUUUUGGCUGG	1219
NM_001735.2_503-521_s	503-521	AAACUGUCUUAACUUUCAU	651	AUGAAAGUUAAGACAGUUU	1220
NM_001735.2_513-531_s	513-531	AACUUUUCAUAGAUCCUGAA	652	UUCAGGAUCUAUGAAAGUU	1221
NM_001735.2_519-537_s	519-537	CAUAGAUCCUGAAGGAUCA	653	UGAUCCUUCAGGAUCUAUG	1222
NM_001735.2_529-547_s	529-547	GAAGGAUCAGAAGUUUGAC	654	UGUCAACUUCUGAUCCUUC	1223
NM_001735.2_543-561_s	543-561	UGACAUGGUAGAAGAAAUU	655	AAUUUCUUCUACCAUGUCA	1224
NM_001735.2_553-571_s	553-571	GAAGAAAUUGAUCAUAUUG	656	CAAUAUGAUCAAUUUCUUC	1225
NM_001735.2_562-580_s	562-580	GAUCAUAUUGGAAUUAUCU	657	AGAUAAUUCCAAUAUGAUC	1226
NM_001735.2_571-589_s	571-589	GGAAUUAUCUCUUUUCCUG	658	CAGGAAAAGAGAUAAUUCC	1227
NM_001735.2_579-597_s	579-597	CUCUUUUCCUGACUUCAAG	659	CUUGAAGUCAGGAAAAGAG	1228

NM_001735.2_590-608_s	590-608	ACUUCAAGAUUCCGUCUAA	660	UUAGACGGAAUCUUGAAGU	1229
NM_001735.2_601-619_s	601-619	CCGUCUAAUCCUAGAUAUG	661	CAUAUCUAGGAUUAGACGG	1230
NM_001735.2_610-628_s	610-628	CCUAGAUAUGGUAUGUGGA	662	UCCACAUACCAUAUCUAGG	1231
NM_001735.2_623-641_s	623-641	UGUGGACGAUCAAGGCUAA	663	UUAGCCUUGAUCGUCCACA	1232
NM_001735.2_629-647_s	629-647	CGAUCAAGGCUAAAUAUAA	664	UUAUAUUUAGCCUUGAUCG	1233
NM_001735.2_642-660_s	642-660	AUAUAAAGAGGACUUUUCA	665	UGAAAAGUCCUCUUUAUAU	1234
NM_001735.2_649-667_s	649-667	GAGGACUUUUUCAACAACUG	666	CAGUUGUUGAAAAGUCCUC	1235
NM_001735.2_662-680_s	662-680	CAACUGGAACCGCAUAUUU	667	AAAUAUGCGGUUCCAGUUG	1236
NM_001735.2_672-690_s	672-690	CGCAUAUUUUGAAGUUAAA	668	UUUAACUUCAAAAUAUGCG	1237
NM_001735.2_683-701_s	683-701	AAGUUAAAGAAUAUGUCUU	669	AAGACAUAUUCUUUAACUU	1238
NM_001735.2_691-709_s	691-709	GAAUAUGUCUUGCCACAUU	670	AAUGUGGCAAGACAUAUUC	1239
NM_001735.2_703-721_s	703-721	CCACAUUUUUCUGUCUCAA	671	UUGAGACAGAAAAAUGUGG	1240
NM_001735.2_713-731_s	713-731	CUGUCUCAAUCGAGCCAGA	672	UCUGGCUCGAUUGAGACAG	1241
NM_001735.2_719-737_s	719-737	CAAUCGAGCCAGAAUAUAA	673	UUAUAUUCUGGCUCGAUUG	1242
NM_001735.2_730-748_s	730-748	GAAUAUAAUUUCAUUGGUU	674	AACCAAUGAAAUUAUAUUC	1243
NM_001735.2_742-760_s	742-760	AUUGGUUACAAGAACUUUA	675	UAAAGUUCUUGUAACCAAU	1244
NM_001735.2_752-770_s	752-770	AGAACUUUAAGAAUUUUGA	676	UCAAAAUUCUUAAAGUUCU	1245
NM_001735.2_762-780_s	762-780	GAAUUUUGAAAUUACUAUA	677	UAUAGUAAUUUCAAAAUUC	1246
NM_001735.2_769-787_s	769-787	GAAAUUACUAUAAAAGCAA	678	UUGCUUUUAUAGUAAUUUC	1247
NM_001735.2_781-799_s	781-799	AAAGCAAGAUAUUUUUAUA	679	UAUAAAAAUAUCUUGCUUU	1248
NM_001735.2_789-807_s	789-807	AUAUUUUUAUAAUAAAGUA	680	UACUUUAUUAUAAAAAUAU	1249

NM_001735.2_803-821_s	803-821	AAGUAGUCACUGAGGCUGA	681	UCAGCCUCAGUGACUACUU	1250
NM_001735.2_810-828_s	810-828	CACUGAGGCUGACGUUUAU	682	AUAAACGUCAGCCUCAGUG	1251
NM_001735.2_822-840_s	822-840	CGUUUAUAUCACAUUUGGA	683	UCCAAAUGUGAUAUAAACG	1252
NM_001735.2_831-849_s	831-849	CACAUUUGGAAUAAGAGAA	684	UUCUCUUAUUCCAAAUGUG	1253
NM_001735.2_840-858_s	840-858	AAUAAGAGAAGACUUAAAA	685	UUUUAAGUCUUCUCUUAUU	1254
NM_001735.2_852-870_s	852-870	CUUAAAAGAUGAUCAAAAA	686	UUUUUGAUCAUCUUUUAAG	1255
NM_001735.2_859-877_s	859-877	GAUGAUCAAAAAGAAAUGA	687	UCAUUUCUUUUUGAUCAUC	1256
NM_001735.2_872-890_s	872-890	AAAUGAUGCAAACAGCAAU	688	AUUGCUGUUUGCAUCAUUU	1257
NM_001735.2_883-901_s	883-901	ACAGCAAUGCAAAACACAA	689	UUGUGUUUUGCAUUGCUGU	1258
NM_001735.2_893-911_s	893-911	AAAACACAAUGUUGAUAAA	690	UUUAUCAACAUUGUGUUUU	1259
NM_001735.2_899-917_s	899-917	CAAUGUUGAUAAAUGGAAU	691	AUUCCAUUUAUCAACAUUG	1260
NM_001735.2_913-931_s	913-931	GGAAUUGCUCAAGUCACAU	692	AUGUGACUUGAGCAAUUCC	1261
NM_001735.2_919-937_s	919-937	GCUCAAGUCACAUUUGAUU	693	AAUCAAAUGUGACUUGAGC	1262
NM_001735.2_930-948_s	930-948	AUUUGAUUCUGAAACAGCA	694	UGCUGUUUCAGAAUCAAAU	1263
NM_001735.2_939-957_s	939-957	UGAAACAGCAGUCAAAGAA	695	UUCUUUGACUGCUGUUUCA	1264
NM_001735.2_951-969_s	951-969	CAAAGAACUGUCAUACUAC	696	GUAGUAUGACAGUUCUUUG	1265
NM_001735.2_962-980_s	962-980	CAUACUACAGUUUAGAAGA	697	UCUUCUAAACUGUAGUAUG	1266
NM_001735.2_969-987_s	969-987	CAGUUUAGAAGAUUUAAAC	698	GUUUAAAUCUUCUAAACUG	1267
NM_001735.2_983-1001_s	983-1001	UAAACAACAAGUACCUUUA	699	UAAAGGUACUUGUUGUUUA	1268
NM_001735.2_990-1008_s	990-1008	CAAGUACCUUUAUAUUGCU	700	AGCAAUAUAAAGGUACUUG	1269
NM_001735.2_1002-1020_s	1002-1020	UAUUGCUGUAACAGUCAUA	701	UAUGACUGUUACAGCAAUA	1270

NM_001735.2_1011-1029_s	1011-1029	AACAGUCAUAGAGUCUACA	702	UGUAGACUCUAUGACUGUU	1271
NM_001735.2_1020-1038_s	1020-1038	AGAGUCUACAGGUGGAUUU	703	AAAUCCACCUGUAGACUCU	1272
NM_001735.2_1033-1051_s	1033-1051	GGAUUUUCUGAAGAGGCAG	704	CUGCCUCUUCAGAAAAUCC	1273
NM_001735.2_1042-1060_s	1042-1060	GAAGAGGCAGAAAUACCUG	705	CAGGUAUUUCUGCCUCUUC	1274
NM_001735.2_1050-1068_s	1050-1068	AGAAAUACCUGGCAUCAAA	706	UUUGAUGCCAGGUAUUUCU	1275
NM_001735.2_1061-1079_s	1061-1079	GCAUCAAAAUAUGUCCUCUC	707	GAGAGGACAUAUUUUGAUGC	1276
NM_001735.2_1071-1089_s	1071-1089	UGUCCUCUCUCCCUACAAA	708	UUUGUAGGGAGAGAGGACA	1277
NM_001735.2_1092-1110_s	1092-1110	GAAUUUUGGUUGCUACUCCU	709	AGGAGUAGCAACCAAAUUC	1278
NM_001735.2_1102-1120_s	1102-1120	GCUACUCCUCUUUUCCUGA	710	UCAGGAAAAGAGGAGUAGC	1279
NM_001735.2_1109-1127_s	1109-1127	CUCUUUUCCUGAAGCCUGG	711	CCAGGCUUCAGGAAAAGAG	1280
NM_001735.2_1123-1141_s	1123-1141	CCUGGGAUUCCAUAUCCCA	712	UGGGAUAUGGAAUCCCAGG	1281
NM_001735.2_1133-1151_s	1133-1151	CAUAUCCCAUCAAGGUGCA	713	UGCACCUUGAUGGGAUAUG	1282
NM_001735.2_1139-1157_s	1139-1157	CCAUCAAGGUGCAGGUUAA	714	UUAACCUGCACCUUGAUGG	1283
NM_001735.2_1150-1168_s	1150-1168	CAGGUUAAAGAUUCGCUUG	715	CAAGCGAAUCUUUAACCUG	1284
NM_001735.2_1161-1179_s	1161-1179	UUCGCUUGGACCAGUUGGUA	716	UACCAACUGGUCAAGCGAA	1285
NM_001735.2_1170-1188_s	1170-1188	CCAGUUGGUAGGAGGAGUC	717	GACUCCUCCUACCAACUGG	1286
NM_001735.2_1180-1198_s	1180-1198	GGAGGAGUCCCAGUAACAC	718	GUGUUACUGGGACUCCUCC	1287
NM_001735.2_1190-1208_s	1190-1208	CAGUAACACUGAAUGCACA	719	UGUGCAUUCAGUGUUACUG	1288
NM_001735.2_1200-1218_s	1200-1218	GAAUGCACAAACAAUUGAU	720	AUCAAUUGUUUGUGCAUUC	1289
NM_001735.2_1209-1227_s	1209-1227	AACAAUUGAUGUAAACCAA	721	UUGGUUUACAUCAAUUGUU	1290
NM_001735.2_1220-1238_s	1220-1238	UAAACCAAGAGACAUCUGA	722	UCAGAUGUCUCUUGGUUUA	1291

NM_001735.2_1232-1250_s	1232-1250	CAUCUGACUUGGAUCCAAG	723	CUUGGAUCCAAGUCAGAUG	1292
NM_001735.2_1243-1261_s	1243-1261	GAUCCAAGCAAAAGUGUAA	724	UUACACUUUUGCUUGGAUC	1293
NM_001735.2_1251-1269_s	1251-1269	CAAAAGUGUAACACGUGUU	725	AACACGUGUUACACUUUUG	1294
NM_001735.2_1260-1278_s	1260-1278	AACACGUGUUGAUGAUGGA	726	UCCAUCAUCAACACGUGUU	1295
NM_001735.2_1272-1290_s	1272-1290	UGAUGGAGUAGCUUCCUUU	727	AAAGGAAGCUACUCCAUCA	1296
NM_001735.2_1279-1297_s	1279-1297	GUAGCUUCCUUUGUGCUUA	728	UAAGCACAAAGGAAGCUAC	1297
NM_001735.2_1293-1311_s	1293-1311	GCUUAAUCUCCCAUCUGGA	729	UCCAGAUGGGAGAUUAAGC	1298
NM_001735.2_1303-1321_s	1303-1321	CCAUCUGGAGUGACGGUGC	730	GCACCGUCACUCCAGAUGG	1299
NM_001735.2_1313-1331_s	1313-1331	UGACGGUGCUGGAGUUUAA	731	UUAAACUCCAGCACCGUCA	1300
NM_001735.2_1320-1338_s	1320-1338	GCUGGAGUUUAAUGUCAAA	732	UUUGACAUUAAACUCCAGC	1301
NM_001735.2_1332-1350_s	1332-1350	UGUCAAAACUGAUGCUCCA	733	UGGAGCAUCAGUUUUGACA	1302
NM_001735.2_1342-1360_s	1342-1360	GAUGCUCCAGAUCUUCCAG	734	CUGGAAGAUCUGGAGCAUC	1303
NM_001735.2_1349-1367_s	1349-1367	CAGAUCUUCCAGAAGAAAA	735	UUUUCUUCUGGAAGAUCUG	1304
NM_001735.2_1362-1380_s	1362-1380	AGAAAAUCAGGCCAGGGAA	736	UUCCCUGGCCUGAUUUUCU	1305
NM_001735.2_1371-1389_s	1371-1389	GGCCAGGGAAGGUUACCGA	737	UCGGUAACCUUCCCUGGCC	1306
NM_001735.2_1382-1400_s	1382-1400	GUUACCGAGCAAUAGCAUA	738	UAUGCUAUUGCUCGGUAAC	1307
NM_001735.2_1393-1411_s	1393-1411	AUAGCAUACUCAUCUCUCA	739	UGAGAGAUGAGUAUGCUAU	1308
NM_001735.2_1399-1417_s	1399-1471	UACUCAUCUCUCACGCCAAA	740	UUUGGCUGAGAGAUGAGUA	1309
NM_001735.2_1412-1430_s	1412-1430	GCCAAAGUUACCUUUAUAU	741	AUAUAAAGGUAACUUUGGC	1310
NM_001735.2_1422-1440_s	1422-1440	CCUUUAUAUUUGAUUGGACU	742	AGUCCAAUCAAUAUAAAGG	1311
NM_001735.2_1432-1450_s	1432-1450	GAUUGGACUGAUAACCAUA	743	UAUGGUUAUCAGUCCAAUC	1312

NM_001735.2_1439-1457_s	1439-1457	CUGAUAACCAUAAGGCUUU	744	AAAGCCUUAUGGUUAUCAG	1313
NM_001735.2_1451-1469_s	1451-1469	AGGCUUUGCUAGUGGGAGA	745	UCUCCCACUAGCAAAGCCU	1314
NM_001735.2_1462-1480_s	1462-1480	GUGGGAGAACACUCUGAAUA	746	UAUUCAGAGUGUUCUCCCAC	1315
NM_001735.2_1471-1489_s	1471-1489	CAUCUGAAUAUUAUUGUUA	747	UAACAAUAAUAUUCAGAUG	1316
NM_001735.2_1479-1497_s	1479-1497	UAUUAUUGUUACCCCCAAA	748	UUUGGGGGUAACAAUAAUA	1317
NM_001735.2_1492-1510_s	1492-1510	CCCAAAAGCCCAUAUAUUG	749	CAAUAUAUGGGCUUUUGGG	1318
NM_001735.2_1493-1511_s	1493-1511	CCAAAAGCCCAUAUAUUGA	750	UCAAUAUAUGGGCUUUUGG	1319
NM_001735.2_1494-1512_s	1494-1512	CAAAAGCCCAUAUAUUGAC	751	GUCAAUAUAUGGGCUUUUG	1320
NM_001735.2_1495-1513_s	1495-1513	AAAAGCCCAUAUAUUGACA	752	UGUCAAUAUAUGGGCUUUU	1321
NM_001735.2_1496-1514_s	1496-1514	AAAGCCCAUAUAUUGACAA	753	UUGUCAAUAUAUGGGCUUU	1322
NM_001735.2_1497-1515_s	1497-1515	AAGCCCAUAUAUUGACAAA	754	UUUGUCAAUAUAUGGGCUU	1323
NM_001735.2_1498-1516_s	1498-1516	AGCCCAUAUAUUGACAAAA	755	UUUUGUCAAUAUAUGGGCU	1324
NM_001735.2_1499-1517_s	1499-1517	GCCCAUAUAUUGACAAAAU	756	AUUUUGUCAAUAUAUGGGC	1325
NM_001735.2_1500-1518_s	1500-1518	CCCAUAUAUUGACAAAAUA	757	UAUUUUGUCAAUAUAUGGG	1326
NM_001735.2_1501-1519_s	1501-1519	CCAUAUAUUGACAAAAUAA	758	UUAUUUUGUCAAUAUAUGG	1327
NM_001735.2_1502-1520_s	1502-1520	CAUAUAUUGACAAAAUAAC	759	GUUAUUUUGUCAAUAUAUG	1328
NM_001735.2_1503-1521_s	1503-1521	AUAUAUUGACAAAAUAACU	760	AGUUAUUUUGUCAAUAUAU	1329
NM_001735.2_1504-1522_s	1504-1522	UAUAUUGACAAAAUAACUC	761	GAGUUAUUUUGUCAAUAUA	1330
NM_001735.2_1505-1523_s	1505-1523	AUAUUGACAAAAUAACUCA	762	UGAGUUAUUUUGUCAAUAU	1331
NM_001735.2_1506-1524_s	1506-1524	UAUUGACAAAAUAACUCAC	763	GUGAGUUAUUUUGUCAAUA	1332
NM_001735.2_1507-1525_s	1507-1525	AUUGACAAAAUAACUCACU	764	AGUGAGUUAUUUUGUCAAU	1333

NM_001735.2_1508-1526_s	1508-1526	UUGACAAAAUAACUCACUA	765	UAGUGAGUUAUUUUGUCAA	1334
NM_001735.2_1509-1527_s	1509-1527	UGACAAAAUAACUCACUAU	766	AUAGUGAGUUAUUUUGUCA	1335
NM_001735.2_1510-1528_s	1510-1528	GACAAAAUAACUCACUAUA	767	UAUAGUGAGUUAUUUUGUC	1336
NM_001735.2_1513-1531_s	1513-1531	AAAAUAACUCACUAUAAUU	768	AAUUAUAGUGAGUUAUUUU	1337
NM_001735.2_1514-1532_s	1514-1532	AAAUAACUCACUAUAAUUA	769	UAAUUAUAGUGAGUUAUUU	1338
NM_001735.2_1515-1533_s	1515-1533	AAUAACUCACUAUAAUUAC	770	GUAAUUAUAGUGAGUUAUU	1339
NM_001735.2_1516-1534_s	1516-1534	AUAACUCACUAUAAUUACU	771	AGUAAUUAUAGUGAGUUAU	1340
NM_001735.2_1518-1536_s	1518-1536	AACUCACUAUAAUUACUUG	772	CAAGUAAUUAUAGUGAGUU	1341
NM_001735.2_1519-1537_s	1519-1537	ACUCACUAUAAUUACUUGA	773	UCAAGUAAUUAUAGUGAGU	1342
NM_001735.2_1520-1538_s	1520-1538	CUCACUAUAAUUACUUGAU	774	AUCAAGUAAUUAUAGUGAG	1343
NM_001735.2_1521-1539_s	1521-1539	UCACUAUAAUUACUUGAUU	775	AAUCAAGUAAUUAUAGUGA	1344
NM_001735.2_1523-1541_s	1523-1541	ACUAUAAUUACUUGAUUUU	776	AAAAUCAAGUAAUUAUAGU	1345
NM_001735.2_1524-1542_s	1524-1542	CUAUAAUUACUUGAUUUUA	777	UAAAAUCAAGUAAUUAUAG	1346
NM_001735.2_1525-1543_s	1525-1543	UAUAAUUACUUGAUUUUAU	778	AUAAAAUCAAGUAAUUAUA	1347
NM_001735.2_1526-1544_s	1526-1544	AUAAUUACUUGAUUUUAUC	779	GAUAAAAUCAAGUAAUUAU	1348
NM_001735.2_1527-1545_s	1527-1545	UAAUUACUUGAUUUUAUCC	780	GGAUAAAAUCAAGUAAUUA	1349
NM_001735.2_1528-1546_s	1528-1546	AAUUACUUGAUUUUAUCCA	781	UGGAUAAAAUCAAGUAAUU	1350
NM_001735.2_1529-1547_s	1529-1547	AUUACUUGAUUUUAUCCAA	782	UUGGAUAAAAUCAAGUAAU	1351
NM_001735.2_1540-1558_s	1540-1558	UUAUCCAAGGGCAAAAUUA	783	UAAUUUUGCCCUUGGAUAA	1352
NM_001735.2_1550-1568_s	1550-1568	GCAAAAUUAUCCACUUUGG	784	CCAAAGUGGAUAAUUUUGC	1353
NM_001735.2_1561-1579_s	1561-1579	CACUUUGGCACGAGGGAGA	785	UCUCCCUCGUGCCAAAGUG	1354

NM_001735.2_1571-1589_s	1571-1589	CGAGGGAGAAAUUUUCAGA	786	UCUCGAAAAUUUCUCCCUCG	1355
NM_001735.2_1581-1599_s	1581-1599	AUUUUCAGAUGCAUCUUAU	787	AUAAGAUGCAUCUGAAAAU	1356
NM_001735.2_1591-1609_s	1591-1609	GCAUCUUAUCAAAGUAUAA	788	UUAUACUUUUGAUAAGAUGC	1357
NM_001735.2_1600-1618_s	1600-1618	CAAAGUAUAAACAUUCCAG	789	CUGGAAUGUUUAUACUUUG	1358
NM_001735.2_1612-1630_s	1612-1630	AUUCCAGUAACACAGAACA	790	UGUUCUGUGUUACUGGAAU	1359
NM_001735.2_1622-1640_s	1622-1640	CACAGAACACAUGGUUCCUC	791	GAAGGAACCAUGUUCUGUG	1360
NM_001735.2_1632-1650_s	1632-1560	GGUUCCUUCAUCCCGACUU	792	AAGUCGGGAUGAAGGAACC	1361
NM_001735.2_1643-1661_s	1643-1661	CCCGACUUCUGGUCUAUUA	793	UAAUAGACCAGAAGUCGGG	1362
NM_001735.2_1653-1671_s	1653-1671	GGUCUAUUACAUCGUCACA	794	UGUGACGAUGUAAUAGACC	1363
NM_001735.2_1663-1681_s	1663-1681	AUCGUCACAGGAGAACAGA	795	UCUGUUCUCCUGUGACGAU	1364
NM_001735.2_1670-1688_s	1670-1688	CAGGAGAACAGACAGCAGA	796	UCUGCUGUCUGUUCUCCUG	1365
NM_001735.2_1682-1700_s	1682-1700	CAGCAGAAUUAGUGUCUGA	797	UCAGACACUAAUUCUGCUG	1366
NM_001735.2_1693-1711_s	1693-1711	GUGUCUGAUUCAGUCUGGU	798	ACCAGACUGAAUCAGACAC	1367
NM_001735.2_1703-1721_s	1703-1721	CAGUCUGGUUAAAUAUUGA	799	UCAAUAUUUAACCAGACUG	1368
NM_001735.2_1710-1728_s	1710-1728	GUUAAAUAUUGAAGAAAAA	800	UUUUUCUUCAAUAUUUAAC	1369
NM_001735.2_1722-1740_s	1722-1740	AGAAAAAUGUGGGCAACCAG	801	CUGGUUGCCACAUUUUUCU	1370
NM_001735.2_1733-1751_s	1733-1751	GCAACCAGCUCCAGGUUCA	802	UGAACCUGGAGCUGGUUGC	1371
NM_001735.2_1740-1758_s	1740-1758	GCUCCAGGUUCAUCUGUCU	803	AGACAGAUGAACCUGGAGC	1372
NM_001735.2_1751-1769_s	1751-1769	AUCUGUCUCCUGAUGCAGA	804	UCUGCAUCAGGAGACAGAU	1373
NM_001735.2_1762-1780_s	1762-1780	GAUGCAGAUGCAUAUUCUC	805	GAGAAUAUGCAUCUGCAUC	1374
NM_001735.2_1771-1789_s	1771-1789	GCAUAUUCUCCAGGCCAAA	806	UUUGGCCUGGAGAAUAUGC	1375

NM_001735.2_1782-1800_s	1782-1800	AGGCCAAACUGUGUCUCUU	807	AAGAGACACAGUUUGGCCU	1376
NM_001735.2_1792-1810_s	1792-1810	GUGUCUCUUAAUAUGGCAA	808	UUGCCAUAUUAAGAGACAC	1377
NM_001735.2_1799-1817_s	1799-1817	UUAAUAUGGCAACUGGAAU	809	AUUCCAGUUGCCAUAUUAA	1378
NM_001735.2_1809-1827_s	1809-1827	AACUGGAAUGGAUUCCUGG	810	CCAGGAAUCCAUUCCAGUU	1379
NM_001735.2_1821-1839_s	1821-1839	UUCCUGGGUGGCAUUAGCA	811	UGCUAAUGCCACCCAGGAA	1380
NM_001735.2_1830-1848_s	1830-1848	GGCAUUAGCAGCAGUGGAC	812	GUCCACUGCUGCUAAUGCC	1381
NM_001735.2_1842-1860_s	1842-1860	AGUGGACAGUGCUGUGUAU	813	AUACACAGCACUGUCCACU	1382
NM_001735.2_1852-1870_s	1852-1870	GCUGUGUAUGGAGUCCAAA	814	UUUGGACUCCAUACACAGC	1383
NM_001735.2_1863-1881_s	1863-1881	AGUCCAAAGAGGAGCCAAA	815	UUUGGCUCCUCUUUGGACU	1384
NM_001735.2_1870-1888_s	1870-1888	AGAGGAGCCAAAAAGCCCU	816	AGGGCUUUUUGGCUCCUCU	1385
NM_001735.2_1883-1901_s	1883-1901	AGCCCUUGGAAAGAGUAUU	817	AAUACUCUUUCCAAGGGCU	1386
NM_001735.2_1893-1911_s	1893-1911	AAGAGUAUUUUCAAUUCUUA	818	UAAGAAUUGAAAUACUCUU	1387
NM_001735.2_1900-1918_s	1900-1918	UUUCAAUUCUUAGAGAAGA	819	UCUUCUCUAAGAAUUGAAA	1388
NM_001735.2_1912-1930_s	1912-1930	GAGAAGAGUGAUCUGGGCU	820	AGCCCAGAUCACUCUUCUC	1389
NM_001735.2_1920-1938_s	1920-1938	UGAUCUGGGCUGUGGGGCA	821	UGCCCCACAGCCCAGAUCA	1390
NM_001735.2_1933-1951_s	1933-1951	GGGGCAGGUGUGGCCUCA	822	UGAGGCCACCACCUGCCCC	1391
NM_001735.2_1943-1961_s	1943-1961	GUGGCCUCAACAAUGCCAA	823	UUGGCAUUGUUGAGGCCAC	1392
NM_001735.2_1950-1968_s	1950-1968	CAACAAUGCCAAUGUGUUC	824	GAACACAUUGGCAUUGUUG	1393
NM_001735.2_1959-1977_s	1959-1977	CAAUGUGUUCCACCUAGCU	825	AGCUAGGUGGAACACAUUG	1394
NM_001735.2_1969-1987_s	1969-1987	CACCUAGCUGGACUUACCU	826	AGGUAAGUCCAGCUAGGUG	1395
NM_001735.2_1979-1997_s	1979-1997	GACUUACCUUCCUCACUAA	827	UUAGUGAGGAAGGUAAGUC	1396

NM_001735.2_1991-2009_s	1991-2009	UCACUAAUGCAAAUGCAGA	828	UCUGCAUUUGCAUUAGUGA	1397
NM_001735.2_2001-2019_s	2001-2019	AAAUGCAGAUGACUCCCAA	829	UUGGGAGUCAUCUGCAUUU	1398
NM_001735.2_2013-2031_s	2013-2013	CUCCCAAGAAAAUGAUGAA	830	UUCAUCAUUUUCUUGGGAG	1399
NM_001735.2_2032-2050_s	2032-2050	CCUUGUAAAGAAAUUCUCA	831	UGAGAAUUUCUUUACAAGG	1400
NM_001735.2_2043-2061_s	2043-2061	AAUUCUCACGCCAAGAAGA	832	UCUUCUUGGCCUGAGAAUU	1401
NM_001735.2_2053-2071_s	2053-2071	CCAAGAAGAACGCUGCAAA	833	UUUGCAGCGUUCUUCUUGG	1402
NM_001735.2_2063-2081_s	2063-2081	CGCUGCAAAAGAAGAUAGA	834	UCUAUCUUCUUUUGCAGCG	1403
NM_001735.2_2070-2088_s	2070-2088	AAAGAAGAUAGAAGAAAUA	835	UAUUUCUUCUAUCUUCUUU	1404
NM_001735.2_2082-2100_s	2082-2100	AGAAAUAGCUGCUAAAUAU	836	AUAUUUAGCAGCUAUUUCU	1405
NM_001735.2_2089-2107_s	2089-2107	GCUGCUAAAUAUAAACAUU	837	AAUGUUUAUAUUUAGCAGC	1406
NM_001735.2_2103-2121_s	2103-2121	ACAUUCAGUAGUGAAGAAA	838	UUUCUUCACUACUGAAUGU	1407
NM_001735.2_2110-2128_s	2110-2128	GUAGUGAAGAAAUGUUGUU	839	AACAACAUUUCUUCACUAC	1408
NM_001735.2_2119-2137_s	2119-2137	AAAUGUUGUUACGAUGGAG	840	CUCCAUCGUAACAACAUUU	1409
NM_001735.2_2130-2148_s	2130-2148	CGAUGGAGCCUGCGUUAAU	841	AUUAACGCAGGCUCCAUCG	1410
NM_001735.2_2142-2160_s	2142-2160	CGUUAAUAAUGAUGAAACC	842	GGUUUCAUCAUUAUUAACG	1411
NM_001735.2_2150-2168_s	2150-2168	AUGAUGAAACCUGUGAGCA	843	UGCUCACAGGUUUCAUCAU	1412
NM_001735.2_2160-2178_s	2160-2178	CUGUGAGCACGCGAGCUGCA	844	UGCAGCUCGCGUGCUCACAG	1413
NM_001735.2_2170-2188_s	2170-2188	CGAGCUGCACGGAUUAGUU	845	AACUAAUCCGUGCAGCUCG	1414
NM_001735.2_2180-2198_s	2180-2198	GGAUUAGUUUAGGGCCAAG	846	CUUGGGCCCUAAACUAAUCC	1415
NM_001735.2_2191-2209_s	2191-2209	GGGCCAAGAUGCAUCAAAG	847	CUUUGAUGCAUCUUGGCCC	1416
NM_001735.2_2202-2220_s	2202-2220	CAUCAAAGCUUUCACUGAA	848	UUCAGUGAAAGCUUUGAUG	1417

NM_001735.2_2209-2227_s	2209-2227	GCUUUCACUGAAUGUUGUG	849	CACAACAUUCAGUGAAAGC	1418
NM_001735.2_2219-2237_s	2219-2237	AAUGUUGUGUCGUCGCAAG	850	CUUGCGACGACACAACAUU	1419
NM_001735.2_2229-2247_s	2229-2247	CGUCGCAAGCCAGCUCCGU	851	ACGGAGCUGGCUUGCGACG	1420
NM_001735.2_2241-2259_s	2241-2259	GCUCCGUGCUAAUAUCUCU	852	AGAGAUAUUAGCACGGAGC	1421
NM_001735.2_2249-2267_s	2249-2267	CUAAUAUCUCUCAUAAAGA	853	UCUUUAUGAGAGAUAUUAG	1422
NM_001735.2_2263-2281_s	2263-2281	AAAGACAUGCAAUUGGGAA	854	UUCCCAAUUGCAUGUCUUU	1423
NM_001735.2_2272-2290_s	2272-2290	CAAUUGGGAAGGCUACACA	855	UGUGUAGCCUUCCCAAUUG	1424
NM_001735.2_2283-2301_s	2283-2301	GCUACACAUGAAGACCCUG	856	CAGGGUCUUCAUGUGUAGC	1425
NM_001735.2_2289-2307_s	2289-2307	CAUGAAGACCCUGUUACCA	857	UGGUAACAGGGUCUUCAUG	1426
NM_001735.2_2303-2321_s	2303-2321	UACCAGUAAGCAAGCCAGA	858	UCUGGCUUGCUUACUGGUA	1427
NM_001735.2_2311-2329_s	2311-2329	AGCAAGCCAGAAAUUCGGA	859	UCCGAAUUUCUGGCUUGCU	1428
NM_001735.2_2319-2337_s	2319-2337	AGAAAUUCGGAGUUAUUUU	860	AAAAUAACUCCGAAUUUCU	1429
NM_001735.2_2329-2347_s	2329-2347	AGUUAUUUUCCAGAAAGCU	861	AGCUUUCUGGAAAAUAACU	1430
NM_001735.2_2339-2357_s	2339-2357	CAGAAAGCUGGUUGUGGGA	862	UCCCACAACCAGCUUUCUG	1431
NM_001735.2_2352-2370_s	2352-2370	GUGGGAAGUUUCAUCUUGUU	863	AACAAGAUGAACUUUCCCAC	1432
NM_001735.2_2361-2379_s	2361-2379	UCAUCUUGUUUCCCAGAAGA	864	UCUUCUGGGAACAAGAUGA	1433
NM_001735.2_2372-2390_s	2372-2390	CCAGAAGAAAACAGUUUGCA	865	UGCAACUGUUUUUCUUCUGG	1434
NM_001735.2_2383-2401_s	2383-2401	CAGUUGCAGUUUGCCCUAC	866	GUAGGGCAAACUGCAACUG	1435
NM_001735.2_2389-2407_s	2389-2407	CAGUUUGCCCCUACCUGAUU	867	AAUCAGGUAGGGGCAAACUG	1436
NM_001735.2_2401-2419_s	2401-2419	CCUGAUUCUCUUAACCACCU	868	AGGUGGGUUAGAGAAUCAGG	1437
NM_001735.2_2413-2431_s	2413-2431	ACCACCUGGGAAAUUCAAG	869	CUUGAAUUUCCCAGGUGGU	1438

NM_001735.2_2422-2440_s	2422-2440	GAAAUUCAAGGCGUUGGCA	870	UGCCAACGCCUUGAAUUUC	1439
NM_001735.2_2433-2451_s	2433-2451	CGUUGGCAUUUCAAACACU	871	AGUGUUUGAAAUGCCAACG	1440
NM_001735.2_2439-2457_s	2439-2457	CAUUUCAAACACUGGUAUA	872	UAUACCAGUGUUUGAAAUG	1441
NM_001735.2_2453-2471_s	2453-2471	GUAUAUGUGUUGCUGAUAC	873	GUAUCAGCAACACAUAUAC	1442
NM_001735.2_2463-2481_s	2463-2481	UGCUGAUACUGUCAAGGCA	874	UGCCUUGACAGUAUCAGCA	1443
NM_001735.2_2471-2489_s	2471-2489	CUGUCAAGGCAAAGGUGUU	875	AACACCUUUGCCUUGACAG	1444
NM_001735.2_2483-2501_s	2483-2501	AGGUGUUCAAAGAUGUCUU	876	AAGACAUCUUUGAACACCU	1445
NM_001735.2_2490-2508_s	2490-2508	CAAAGAUGUCUUCCUGGAA	877	UUCCAGGAAGACAUCUUUG	1446
NM_001735.2_2499-2517_s	2499-2517	CUUCCUGGAAAUGAAUAUA	878	UAUAUUCAUUUCCAGGAAG	1447
NM_001735.2_2511-2529_s	2511-2529	GAAUAUACCAUAUUCUGUU	879	AACAGAAUAUGGUAUAUUC	1448
NM_001735.2_2520-2538_s	2520-2538	AUAUUCUGUUGUACGAGGA	880	UCCUCGUACAACAGAAUAU	1449
NM_001735.2_2533-2551_s	2533-2551	CGAGGAGAACAGAUCCAAU	881	AUUGGAUCUGUUCUCCUCG	1450
NM_001735.2_2539-2557_s	2539-2557	GAACAGAUCCAAUUGAAAG	882	CUUUCAAUUGGAUCUGUUC	1451
NM_001735.2_2553-2571_s	2553-2571	GAAAGGAACUGUUUACAAC	883	GUUGUAAACAGUUCCUUUC	1452
NM_001735.2_2560-2578_s	2560-2578	ACUGUUUUACAACUAUAGGA	884	UCCUAUAGUUGUAAACAGU	1453
NM_001735.2_2569-2587_s	2569-2587	AACUAUAGGACUUCUGGGA	885	UCCCAGAAGUCCUAUAGUU	1454
NM_001735.2_2583-2601_s	2583-2601	UGGGAUGCAGUUCUGUGUU	886	AACACAGAACUGCAUCCCA	1455
NM_001735.2_2592-2610_s	2592-2610	GUUCUGUGUUAAAAUGUCU	887	AGACAUUUUAACACAGAAC	1456
NM_001735.2_2600-2618_s	2600-2618	UUAAAAUGUCUGCUGUGGA	888	UCCACAGCAGACAUUUUAA	1457
NM_001735.2_2612-2630_s	2612-2630	CUGUGGAGGGAAUCUGCAC	889	GUGCAGAUUCCCUCCACAG	1458
NM_001735.2_2620-2638_s	2620-2638	GGAAUCUGCACUUCGGAAA	890	UUUCCGAAGUGCAGAUUCC	1459

NM_001735.2_2633-2651_s	2633-2651	CGGAAAGCCCAGUCAUUGA	891	UCAAUGACUGGGCUUUCCG	1460
NM_001735.2_2641-2659_s	2641-2659	CCAGUCAUUGAUCAUCAGG	892	CCUGAUGAUCAAUGACUGG	1461
NM_001735.2_2653-2671_s	2653-2671	CAUCAGGGCACAAAGUCCU	893	AGGACUUUGUGCCCUGAUG	1462
NM_001735.2_2659-2677_s	2659-2677	GGCACAAAGUCCUCCAAAU	894	AUUUGGAGGACUUUGUGCC	1463
NM_001735.2_2673-2691_s	2673-2691	CAAAUGUGUGCGCCAGAAA	895	UUUCUGGCGCACACAUUUG	1464
NM_001735.2_2682-2700_s	2682-2700	GCGCCAGAAAGUAGAGGGC	896	GCCCUCUACUUUCUGGCGC	1465
NM_001735.2_2691-2709_s	2691-2709	AGUAGAGGGCUCCUCCAGU	897	ACUGGAGGAGCCCUCUACU	1466
NM_001735.2_2702-2720_s	2702-2720	CCUCCAGUCACUUGGUGAC	898	GUCACCAAGUGACUGGAGG	1467
NM_001735.2_2709-2727_s	2709-2727	UCACUUGGUGACAUUCACU	899	AGUGAAUGUCACCAAGUGA	1468
NM_001735.2_2720-2738_s	2720-2738	CAUUCACUGUGCUUCCUCU	900	AGAGGAAGCACAGUGAAUG	1469
NM_001735.2_2739-2757_s	2739-2757	GGAAAUUGGCCUUCACAAC	901	GUUGUGAAGGCCAAUUUCC	1470
NM_001735.2_2749-2767_s	2749-2767	CUUCACAACAUCAAUUUUU	902	AAAAAUUGAUGUUGUGAAG	1471
NM_001735.2_2761-2779_s	2761-2779	AAUUUUUCACUGGAGACUU	903	AAGUCUCCAGUGAAAAAUU	1472
NM_001735.2_2770-2788_s	2770-2788	CUGGAGACUUGGUUUGGAA	904	UUCCAAACCAAGUCUCCAG	1473
NM_001735.2_2780-2798_s	2780-2798	GGUUUGGGAAAAGAAAUCUU	905	AAGAUUUCUUUUCCCAAACC	1474
NM_001735.2_2793-2811_s	2793-2811	AAUCUUAGUAAAAACAUUA	906	UAAUGUUUUUACUAAGAUU	1475
NM_001735.2_2802-2820_s	2802-2820	AAAAACAUUACGAGUGGUG	907	CACCACUCGUAAUGUUUUU	1476
NM_001735.2_2813-2831_s	2813-2831	GAGUGGUGCCAGAAGGUGU	908	ACACCUUCUGGCACCACUC	1477
NM_001735.2_2823-2841_s	2823-2841	AGAAGGUGUCAAAAGGGAA	909	UUCCCUUUUGACACCUUCU	1478
NM_001735.2_2829-2847_s	2829-2847	UGUCAAAAGGGAAAGCUAU	910	AUAGCUUUCCCUUUUGACA	1479
NM_001735.2_2843-2861_s	2843-2861	GCUAUUCUGGUGUUACUUU	911	AAAGUAACACCAGAAUAGC	1480

NM_001735.2_2852-2870_s	2852-2870	GUGUUACUUUGGAUCCUAG	912	CUAGGAUCCAAAGUAACAC	1481
NM_001735.2_2862-2880_s	2862-2880	GGAUCCUAGGGGUAUUUAU	913	AUAAAUACCCCUAGGAUCC	1482
NM_001735.2_2872-2890_s	2872-2890	GGUAUUUAUGGUACCAUUA	914	UAAUGGUACCAUAAAUACC	1483
NM_001735.2_2882-2900_s	2882-2900	GUACCAUUAGCAGACGAAA	915	UUUCCGUCUGCUAAUGGUAC	1484
NM_001735.2_2892-2910_s	2892-2910	CAGACGAAAGGAGUUCCCA	916	UGGGAACUCCUUUCCGUCUG	1485
NM_001735.2_2900-2918_s	2900-2918	AGGAGUUCCCAUACAGGAU	917	AUCCUGUAUGGGAACUCCU	1486
NM_001735.2_2909-2927_s	2909-2927	CAUACAGGAUACCCUUAGA	918	UCUAAGGGUAUCCUGUAUG	1487
NM_001735.2_2922-2940_s	2922-2940	CUUAGAUUUGGUCCCCAAA	919	UUUGGGGACCAAAUCUAAG	1488
NM_001735.2_2933-2951_s	2933-2951	UCCCCAAAACAGAAAUCAA	920	UUGAUUUCUGUUUUGGGGA	1489
NM_001735.2_2941-2959_s	2941-2959	ACAGAAAUCAAAAGGAUUU	921	AAAUCCUUUUGAUUUCUGU	1490
NM_001735.2_2951-2969_s	2951-2969	AAAGGAUUUUGAGUGUAAA	922	UUUACACUCAAAAUCCUUU	1491
NM_001735.2_2962-2980_s	2962-2980	AGUGUAAAAGGACUGCUUG	923	CAAGCAGUCCUUUUACACU	1492
NM_001735.2_2969-2987_s	2969-2987	AAGGACUGCUUGUAGGUGA	924	UCACCUACAAGCAGUCCUU	1493
NM_001735.2_2980-2998_s	2980-2998	GUAGGUGAGAUCUUGUCUG	925	CAGACAAGAUCUCACCUAC	1494
NM_001735.2_2989-3007_s	2989-3007	AUCUUGUCUGCAGUUCUAA	926	UUAGAACUGCAGACAAGAU	1495
NM_001735.2_3001-3019_s	3001-3019	GUUCUAAGUCACGGAAGGCA	927	UGCCUUCCUGACUUAGAAC	1496
NM_001735.2_3013-3031_s	3013-3031	CAAGGCAUCAAUAUCCUAA	928	UUAGGAUAUUGAUGCCUUC	1497
NM_001735.2_3020-3038_s	3020-3038	UCAAUAUCCUAACCCACCU	929	AGGUGGGGUUAGGAUAUUG	1498
NM_001735.2_3033-3051_s	3033-3051	CCACCUCCCCAAGGGAGUU	930	ACUCCCUUUGGGGAGGUGG	1499
NM_001735.2_3039-3057_s	3039-3057	CCCCAAAGGGAGUGCAGAG	931	CUCUGCACUCCCUUUGGGG	1500
NM_001735.2_3050-3068_s	3050-3068	GUGCAGAGGCGGAGCUGAU	932	AUCAGCUCCGCCUCUGCAC	1501

NM_001735.2_3060-3078_s	3060-3078	GCAGCUGAUGAGCGUUGUC	933	GACAACGCUCAUCAGCUCC	1502
NM_001735.2_3072-3090_s	3072-3090	CGUUGUCCCAGUAUUCUAU	934	AUAGAAUACUGGGACAACG	1503
NM_001735.2_3079-3097_s	3079-3097	CCAGUAUUCUAUGUUUUUC	935	GAAAAACAUAGAAUACUGG	1504
NM_001735.2_3091-3109_s	3091-3109	GUUUUUCACUACCUGGAAA	936	UUUCCAGGUAGUGAAAAAC	1505
NM_001735.2_3102-3120_s	3102-3120	CCUGGAAACAGGAAAUCAU	937	AUGAUUUCCUGUUUCCAGG	1506
NM_001735.2_3122-3140_s	3122-3140	GGAACAUUUUUCAUUCUGA	938	UCAGAAUGAAAAAUGUUCC	1507
NM_001735.2_3133-3151_s	3133-3151	CAUUCUGACCCAUUAAUUG	939	CAAUUAAUGGGUCAGAAUG	1508
NM_001735.2_3142-3160_s	3142-3160	CCAUUAAUUGAAAAGCAGA	940	UCUGCUUUUUCAAUUAAUGG	1509
NM_001735.2_3153-3171_s	3153-3171	AAAGCAGAAACUGAAGAAA	941	UUUCUUCAGUUUUCUGCUUU	1510
NM_001735.2_3161-3179_s	3161-3179	AACUGAAGAAAAAAUUAAA	942	UUUAAUUUUUUUCUUCAGUU	1511
NM_001735.2_3169-3187_s	3169-3187	AAAAAAUUAAAAGAAGGGA	943	UCCCUUCUUUUAAUUUUUU	1512
NM_001735.2_3183-3201_s	3183-3201	ACGGAUGUUUGAGCAUUAUG	944	CAUAAUGCUCAACAUCCCU	1513
NM_001735.2_3192-3210_s	3192-3210	GAGCAUUAUGUCCUACAGA	945	UCUGUAGGACAUAAUGCUC	1514
NM_001735.2_3200-3218_s	3200-3218	UGUCCUACAGAAAUGCUGA	946	UCAGCAUUUCUGUAGGACA	1515
NM_001735.2_3211-3229_s	3211-3229	AAUGCUGACUACUCUUACA	947	UGUAAGAGUAGUCAGCAUU	1516
NM_001735.2_3220-3238_s	3220-3238	UACUCUUACAGUGUGUGGA	948	UCCACACACUGUAAGAGUA	1517
NM_001735.2_3229-3247_s	3229-3247	AGUGUGUGGAAGGGUGGAA	949	UUCCACCCUUCCACACACU	1518
NM_001735.2_3240-3258_s	3240-3258	GGGUGGAAGUGCUAGCACU	950	AGUGCUAGCACUUCCACCC	1519
NM_001735.2_3250-3268_s	3250-3268	GCUAGCACUUGGUUAACAG	951	CUGUUAACCAAGUGCUAGC	1520
NM_001735.2_3260-3278_s	3260-3278	GGUUAACAGCUUUUGCUUU	952	AAAGCAAAAGCUGUUAACC	1521
NM_001735.2_3273-3291_s	3273-3291	UGCUUUAAGAGUACUUGCA	953	UCCAAGUACUCUUAAAGCA	1522

NM_001735.2_3283-3301_s	3283-3301	GUACUUGGACAAGUAAAUA	954	UAUUUACUUGUCCAAGUAC	1523
NM_001735.2_3292-3310_s	3292-3317	CAAGUAAAUAAAUACGUAG	955	CUACGUAUUUAUUUACUUG	1524
NM_001735.2_3299-3317_s	3299-3317	AUAAAUACGUAGAGCAGAA	956	UUCUGCUCUACGUAUUUAU	1525
NM_001735.2_3310-3328_s	3310-3328	GAGCAGAACCAAAAUUCAA	957	UUGAAUUUUGGUUCUGCUC	1526
NM_001735.2_3322-3340_s	3322-3340	AAUUCAAUUUGUAAUUCUU	958	AAGAAUUACAAAUUGAAUU	1527
NM_001735.2_3332-3350_s	3332-3350	GUAAUUCUUUAUUGUGGCU	959	AGCCACAAUAAAGAAUUAC	1528
NM_001735.2_3342-3360_s	3342-3360	AUUGUGGCUAGUUGAGAAU	960	AUUCUCAACUAGCCACAAU	1529
NM_001735.2_3349-3367_s	3349-3367	CUAGUUGAGAAUUAUCAAU	961	AUUGAUAAUUCUCAACUAG	1530
NM_001735.2_3360-3378_s	3360-3378	UUAUCAAUUAGAUAAUGGA	962	UCCAUUAUCUAAUUGAUAA	1531
NM_001735.2_3373-3391_s	3373-3391	AAUGGAUCUUUCAAGGAAA	963	UUUCCUUGAAAGAUCCAUU	1532
NM_001735.2_3380-3398_s	3380-3398	CUUUCAAGGAAAAUUCACA	964	UGUGAAUUUUCCUUGAAAG	1533
NM_001735.2_3391-3409_s	3391-3409	AAUUCACAGUAUCAACCAA	965	UUGGUUGAUACUGUGAAUU	1534
NM_001735.2_3399-3417_s	3399-3417	GUAUCAACCAAUAAAAUUA	966	UAAUUUUAUUGGUUGAUAC	1535
NM_001735.2_3411-3429_s	3411-3429	AAAAUUACAGGGUACCUUG	967	CAAGGUACCCUGUAAUUUU	1536
NM_001735.2_3419-3437_s	3419-3437	AGGGUACCUUGCCUGUUGA	968	UCAACAGGCAAGGUACCCU	1537
NM_001735.2_3433-3451_s	3433-3451	GUUGAAGCCCCGAGAGAAC	969	UGUUCUCUCGGGCUUCAAC	1538
NM_001735.2_3441-3459_s	3441-3559	CCGAGAGAACAGCUUAUAU	970	AUAUAAGCUGUUCUCUCGG	1539
NM_001735.2_3452-3470_s	3452-3470	GCUUAUAUCUUACAGCCUU	971	AAGGCUGUAAGAUAUAAGC	1540
NM_001735.2_3460-3478_s	3460-3478	CUUACAGCCUUUACUGUGA	972	UCACAGUAAAGGCUGUAAG	1541
NM_001735.2_3482-3500_s	3482-3500	GAAUUAGAAAGGCUUUCGA	973	UCGAAAGCCUUUCUAAUUC	1542
NM_001735.2_3492-3510_s	3492-3510	GGCUUUCGAUAUAUGCCCC	974	GGGGCAUAUAUCGAAAGCC	1543

NM_001735.2_3499-3517_s	3499-3517	GAUAUAUGCCCCCUGGUGA	975	UCACCAGGGGGCAUAUAUC	1544
NM_001735.2_3513-3531_s	3513-3531	GGUGAAAAUCGACACAGCU	976	AGCUGUGUCGAUUUUCACC	1545
NM_001735.2_3522-3540_s	3522-3540	CGACACAGCUCUAAUUAAA	977	UUUAAUUAGAGCUGUGUCG	1546
NM_001735.2_3529-3547_s	3529-3547	GCUCUAAUUAAAGCUGACA	978	UGUCAGCUUUAAUUAGAGC	1547
NM_001735.2_3542-3560_s	3542-3560	CUGACAACUUUCUGCUUGA	979	UCAAGCAGAAAGUUGUCAG	1548
NM_001735.2_3549-3567_s	3549-3567	CUUUCUGCUUGAAAAUACA	980	UGUAUUUUCAAGCAGAAAG	1549
NM_001735.2_3560-3578_s	3560-3578	AAAAUACACUGCCAGCCCA	981	UGGGCUGGCAGUGUAUUUU	1550
NM_001735.2_3573-3591_s	3573-3591	AGCCCAGAGCACCUUUACA	982	UGUAAAGGUGCUCUGGGCU	1551
NM_001735.2_3581-3599_s	3581-3599	GCACCUUUACAUUGGCCAU	983	AUGGCCAAUGUAAAGGUGC	1552
NM_001735.2_3589-3607_s	3589-3607	ACAUUGGCCAUUUCUGCGU	984	ACGCAGAAAUGGCCAAUGU	1553
NM_001735.2_3602-3620_s	3602-3620	CUGCGUAUGCUCUUUCCCU	985	AGGGAAAGAGCAUACGCAG	1554
NM_001735.2_3613-3631_s	3613-3631	CUUUCCCUGGGAGAUAAAA	986	UUUUAUCUCCCAGGGAAAG	1555
NM_001735.2_3623-3641_s	3623-3641	GAGAUAAAACUCACCCACA	987	UGUGGGUGAGUUUUAUCUC	1556
NM_001735.2_3631-3649_s	3631-3649	ACUCACCCACAGUUUCGUU	988	AACGAAACUGUGGGUGAGU	1557
NM_001735.2_3640-3658_s	3640-3658	CAGUUUCGUUCAAUUGUUU	989	AAACAAUUGAACGAAACUG	1558
NM_001735.2_3650-3668_s	3650-3668	CAAUUGUUUCAGCUUUUGAA	990	UUCAAAGCUGAAACAAUUG	1559
NM_001735.2_3662-3680_s	3662-3680	CUUUUGAAGAGAAGCUUUU	991	AAAGCUUCUCUCUUCAAAG	1560
NM_001735.2_3669-3687_s	3669-3687	GAGAGAAGCUUUGGUUAAA	992	UUUAACCAAAGCUUCUCUC	1561
NM_001735.2_3682-3700_s	3682-3700	GUUAAAGGUAAUCCACCCA	993	UGGGUGGAUUACCUUUAAC	1562
NM_001735.2_3691-3709_s	3691-3709	AAUCCACCCAUUUAUCGUU	994	AACGAUAAAUGGGUGGAUU	1563
NM_001735.2_3699-3717_s	3699-3717	CAUUUAUCGUUUUUGGAAA	995	UUUCCAAAAACGAUAAAUG	1564

NM_001735.2_3710-3728_s	3710-3728	UUUGGAAAGACAAUCUUCA	996	UGAAGAUUGUCUUUCCAAA	1565
NM_001735.2_3721-3739_s	3721-3739	AAUCUUCAGCAUAAAGACA	997	UGUCUUUAUGCUGAAGAUU	1566
NM_001735.2_3730-3748_s	3730-3748	CAUAAAGACAGCUCUGUAC	998	GUACAGAGCUGUCUUUAUG	1567
NM_001735.2_3741-3759_s	3741-3759	CUCUGUACCUAACACUGGU	999	ACCAGUGUUAGGUACAGAG	1568
NM_001735.2_3752-3770_s	3752-3770	ACACUGGUACGGCACGUAU	1000	AUACGUGCCGUACCAGUGU	1569
NM_001735.2_3762-3780_s	3762-3780	GGCACGUAUGGUAGAAACA	1001	UGUUUCUACCAUACGUGCC	1570
NM_001735.2_3771-3789_s	3771-3789	GGUAGAAACAACUGCCUAU	1002	AUAGGCAGUUGUUUCUACC	1571
NM_001735.2_3779-3797_s	3779-3797	CAACUGCCUAUGCUUUACU	1003	AGUAAAGCAUAGGCAGUUG	1572
NM_001735.2_3791-3809_s	3791-3809	CUUUACUCACCAGUCUGAA	1004	UUCAGACUGGUGAGUAAAG	1573
NM_001735.2_3803-3821_s	3803-3821	GUCUGAACUUGAAAGAUAU	1005	AUAUCUUUCAAGUUCAGAC	1574
NM_001735.2_3809-3827_s	3809-3827	ACUUGAAAGAUAUAAAUUA	1006	UAAUUUAUAUCUUUCAAGU	1575
NM_001735.2_3819-3837_s	3819-3837	UAUAAAUUAUGUUAACCCA	1007	UGGGUUAACAUAAUUUAUA	1576
NM_001735.2_3829-3847_s	3829-3847	GUUAACCCAGUCAUCAAAU	1008	AUUUGAUGACUGGGUUAAC	1577
NM_001735.2_3839-3857_s	3839-3857	UCAUCAAAUGGCUAUCAGA	1009	UCUGAUAGCCAUUUGAUGA	1578
NM_001735.2_3851-3869_s	3851-3869	UAUCAGAAGAGCAGAGGUA	1010	UACCUCUGCUCUUCUGAUA	1579
NM_001735.2_3863-3881_s	3863-3881	AGAGGUAUGGAGGUGGCUU	1011	AAGCCACCUCCAUACCUCU	1580
NM_001735.2_3872-3890_s	3872-3890	GAGGUGGCUUUUAUUCAAC	1012	GUUGAAUAAAAGCCACCUC	1581
NM_001735.2_3883-3901_s	3883-3901	UAUUCAACCCAGGACACAA	1013	UUGUGUCCUGGGUUGAAUA	1582
NM_001735.2_3893-3911_s	3893-3911	AGGACACAAUCAAUGCCAU	1014	AUGGCAUUGAUUGUGUCCU	1583
NM_001735.2_3899-3917_s	3899-3917	CAAUCAAUGCCAUUGAGGG	1015	CCCUCAAUGGCAUUGAUUG	1584
NM_001735.2_3909-3927_s	3909-3927	CAUUGAGGGCCUGACGGAA	1016	UUCCGUCAGGCCCUCAAUG	1585

NM_001735.2_3922-3940_s	3922-3940	ACGGAAUAUUCACUCCUGG	1017	CCAGGAGUGAAUAUUCCGU	1586
NM_001735.2_3930-3948_s	3930-3948	UUCACUCCUGGUUAAACAA	1018	UUGUUUAACCAGGAGUGAA	1587
NM_001735.2_3939-3957_s	3939-3957	GGUUAAACAACUCCGCUUG	1019	CAAGCGGAGUUGUUUAACC	1588
NM_001735.2_3951-3969_s	3951-3969	CCGCUUGAGUAUGGACAUC	1020	GAUGUCCAUACUCAAGCGG	1589
NM_001735.2_3963-3981_s	3963-3981	GGACAUCGAUGUUUCUUAC	1021	GUAAGAAACAUCGAUGUCC	1590
NM_001735.2_3969-3987_s	3969-3987	CGAUGUUUCUUACAAGCAU	1022	AUGCUUGUAAGAAACAUCG	1591
NM_001735.2_3981-3999_s	3981-3999	CAAGCAUAAAGGUGCCUUA	1023	UAAGGCACCUUUAUGCUUG	1592
NM_001735.2_3992-4010_s	3992-4010	GUGCCUUACAUAAUUAUAA	1024	UUAUAAUUAUGUAAGGCAC	1593
NM_001735.2_3999-4017_s	3999-4017	ACAUAAUUAUAAAAUGACA	1025	UGUCAUUUUAUAAUUAUGU	1594
NM_001735.2_4009-4027_s	4009-4027	AAAAUGACAGACAAGAAUU	1026	AAUUCUUGUCUGUCAUUUU	1595
NM_001735.2_4020-4038_s	4020-4038	CAACAAUUUCCUUGGGAGG	1027	CCUCCCAAGGAAAUUCUUG	1596
NM_001735.2_4029-4047_s	4029-4047	CCUUGGGAGGCCAGUAGAG	1028	CUCUACUGGCCUCCCAAGG	1597
NM_001735.2_4041-4059_s	4041-4059	AGUAGAGGUGCUUCUCAAU	1029	AUUGAGAAGCACCUCUACU	1598
NM_001735.2_4051-4069_s	4051-4069	CUUCUCAAUGAUGACCUCA	1030	UGAGGUCAUCAUUGAGAAG	1599
NM_001735.2_4062-4080_s	4062-4080	UGACCUCAUUGUCAGUACA	1031	UGUACUGACAAUGAGGUCA	1600
NM_001735.2_4072-4090_s	4072-4090	GUCAGUACAGGAUUUGGCA	1032	UGCCAAAUCCUGUACUGAC	1601
NM_001735.2_4080-4098_s	4080-4098	AGGAUUUGGCAGUGGCUUG	1033	CAAGCCACUGCCAAAUCCU	1602
NM_001735.2_4092-4110_s	4092-4110	UGGCUUGGCUACAGUACAU	1034	AUGUACUGUAGCCAAGCCA	1603
NM_001735.2_4099-4117_s	4099-4117	GCUACAGUACAUGUAACAA	1035	UUGUUACAUGUACUGUAGC	1604
NM_001735.2_4113-4131_s	4113-4131	AACAACUGUAGUUCACAAA	1036	UUUGUGAACUACAGUUGUU	1605
NM_001735.2_4120-4138_s	4120-4138	GUAGUUCACAAAACCAGUA	1037	UACUGGUUUUGUGAACUAC	1606

NM_001735.2_4130-4148_s	4130-4148	AAACCAGUACCUCUGAGGA	1038	UCCUCAGAGGUACUGGUUU	1607
NM_001735.2_4143-4161_s	4143-4161	UGAGGAAGUUUGCAGCUUU	1039	AAAGCUGCAAACUUCCUCA	1608
NM_001735.2_4153-4171_s	4153-4171	UGCAGCUUUUAUUUGAAAA	1040	UUUUCAAAUAAAAGCUGCA	1609
NM_001735.2_4163-4181_s	4163-4181	AUUUGAAAAUCGAUACUCA	1041	UGAGUAUCGAUUUUCAAAU	1610
NM_001735.2_4173-4191_s	4173-4191	CGAUACUCACGGAUAUUGA	1042	UUCAAUAUCCUGAGUAUCG	1611
NM_001735.2_4182-4200_s	4182-4200	GGAUAUUGAAGCAUCCCAC	1043	GUGGGAUGCUUCAAUAUCC	1612
NM_001735.2_4189-4207_s	4189-4207	GAAGCAUCCCACUACAGAG	1044	CUCUGUAGUGGGAUGCUUC	1613
NM_001735.2_4199-4217_s	4199-4217	ACUACAGAGGCUACGGAAA	1045	UUUCCGUAGCCUCUGUAGU	1614
NM_001735.2_4212-4230_s	4212-4230	CGGAAACUCUCGAUUACAA	1046	UUUGUAAUCGAGAGUUUCCG	1615
NM_001735.2_4221-4239_s	4221-4239	UGAUUACAAACGCAUAGUA	1047	UACUAUGCGUUUGUAAUCA	1616
NM_001735.2_4232-4250_s	4232-4250	GCAUAGUAGCAUGUGCCAG	1048	CUGGCACAUGCUACUAUGC	1617
NM_001735.2_4240-4258_s	4240-4258	GCAUGUGCCAGCUACAAGC	1049	GCUUGUAGCUGGCACAUGC	1618
NM_001735.2_4251-4269_s	4251-4269	CUACAAGCCCAGCAGGGAA	1050	UUCCCUGCUGGGCUUGUAG	1619
NM_001735.2_4260-4278_s	4260-4278	CAGCAGGGAAGAAUCAUCA	1051	UGAUGAUUCUUCCCUGCUG	1620
NM_001735.2_4270-4288_s	4270-4288	GAAUCAUCAUCUGGAUCCU	1052	AGGAUCCAGAUGAUGAUUC	1621
NM_001735.2_4283-4301_s	4283-4301	GAUCCUCUCAUGCGGUGAU	1053	AUCACCGCAUGAGAGGAUC	1622
NM_001735.2_4289-4307_s	4289-4307	CUCAUGCGGUGAUGGACAU	1054	AUGUCCAUCACCGCAUGAG	1623
NM_001735.2_4299-4317_s	4299-4317	GAUGGACAUCUCCUUGCCU	1055	AGGCAAGGAGAUGUCCAUC	1624
NM_001735.2_4311-4329_s	4311-4329	CUUGCCUACUGGAAUCAGU	1056	ACUGAUUCCAGUAGGCAAG	1625
NM_001735.2_4322-4340_s	4322-4340	GAAUCAGUGCAAAUGAAGA	1057	UCUUCAUUUGCACUGAUUC	1626
NM_001735.2_4332-4350_s	4332-4350	AAAUGAAGAGACUUAAAA	1058	UUUUAAGUCUUCUUCAUUU	1627

NM_001735.2_4339-4357_s	4339-4357	GAAGACUUAAAAGCCCUUG	1059	CAAGGGCUUUUAAGUCUUC	1628
NM_001735.2_4353-4371_s	4353-4371	CCUUGUCGGAAGGGGUGGAU	1060	AUCCACCCCUUCCACAAGG	1629
NM_001735.2_4360-4378_s	4360-4378	GAAGGGGUGGAUCAACUAU	1061	AUAGUUGAUCCACCCCUUC	1630
NM_001735.2_4370-4388_s	4370-4388	AUCAACUAUUCACUGAUUA	1062	UAAUCAGUGAAUAGUUGAU	1631
NM_001735.2_4380-4398_s	4380-4398	CACUGAUUACCAAAUCAAA	1063	UUUGAUUUGGUAAUCAGUG	1632
NM_001735.2_4393-4411_s	4393-4411	AUCAAAGAUGGACAUGUUA	1064	UAACAUGUCCAUCUUUGAU	1633
NM_001735.2_4402-4420_s	4402-4420	GGACAUGUUAUUCUGCAAC	1065	GUUGCAGAAUAACAUGUCC	1634
NM_001735.2_4413-4431_s	4413-4431	UCUGCAACUGAAUUCGAUU	1066	AAUCGAAUUCAGUUGCAGA	1635
NM_001735.2_4422-4440_s	4422-4440	GAAUUCGAUUCCCUCCAGU	1067	ACUGGAGGGAAUCGAAUUC	1636
NM_001735.2_4432-4450_s	4432-4450	CCCUCCAGUGAUUUCCUUU	1068	AAAGGAAAUCACUGGAGGG	1637
NM_001735.2_4441-4459_s	4441-4459	GAUUUCCUUUGUGUACGAU	1069	AUCGUACACAAAGGAAAUC	1638
NM_001735.2_4453-4471_s	4453-4471	GUACGAUUCCGGAUAUUUG	1070	CAAAUAUCCGGAAUCGUAC	1639
NM_001735.2_4462-4480_s	4462-4480	CGGAUAUUUGAACUCUUUG	1071	CAAAGAGUUCAAAUAUCCG	1640
NM_001735.2_4473-4491_s	4473-4491	ACUCUUUGAAGUUGGGUUU	1072	AAACCCAACUUCAAAGAGU	1641
NM_001735.2_4482-4500_s	4482-4500	AGUUGGGUUUCUCAGUCCU	1073	AGGACUGAGAAACCCAACU	1642
NM_001735.2_4490-4508_s	4490-4508	UUCUCAGUCCUGCCACUUU	1074	AAAGUGGCAGGACUGAGAA	1643
NM_001735.2_4503-4521_s	4503-4521	CACUUUCACAGUGUACGAA	1075	UUCGUACACUGUGAAAGUG	1644
NM_001735.2_4509-4527_s	4509-4527	CACAGUGUACGAAUACCAC	1076	GUGGUAUUCGUACACUGUG	1645
NM_001735.2_4523-4541_s	4523-4541	ACCACAGACCAGAUAAACA	1077	UGUUUAUCUGGUCUGUGGU	1646
NM_001735.2_4531-4549_s	4531-4549	CCAGAUAAACACAGUGUACCA	1078	UGGUACACUGUUUAUCUGG	1647
NM_001735.2_4540-4558_s	4540-4558	CAGUGUACCAUGUUUUAUA	1079	UAUAAAACAUGGUACACUG	1648

NM_001735.2_4551-4569_s	4551-4569	GUUUUUAUAGCACUUCCAAU	1080	AUUGGAAGUGCUAUAAAAC	1649
NM_001735.2_4562-4580_s	4562-4580	CUUCCAAUAUCAAAAUUCA	1081	UGAAUUUUGAUAUUGGAAG	1650
NM_001735.2_4570-4588_s	4570-4588	AUCAAAAUUCAGAAAGUCU	1082	AGACUUUCUGAAUUUUGAU	1651
NM_001735.2_4581-4599_s	4581-4599	GAAAGUCUGUGGAAGGAGCC	1083	GGCUCCUUCACAGACUUUC	1652
NM_001735.2_4591-4609_s	4591-4609	GAAGGAGCCCGCGUGCAAGU	1084	ACUUGCACGCGGCUCCUUC	1653
NM_001735.2_4601-4619_s	4601-4619	CGUGCAAGUGUGUAGAAGC	1085	GCUUCUACACACUUGCACG	1654
NM_001735.2_4612-4630_s	4612-4630	GUAGAAGCUGAUUGUGGGC	1086	GCCCACAAUCAGCUUCUAC	1655
NM_001735.2_4619-4637_s	4619-4637	CUGAUUGUGGGCAAAUGCA	1087	UGCAUUUGCCCACAAUCAG	1656
NM_001735.2_4629-4647_s	4629-4647	GCAAAUGCAGGAAGAAUUG	1088	CAAUUCUUCCUGCAUUUGC	1657
NM_001735.2_4639-4657_s	4639-4657	GAAGAAUUGGAUCUGACAA	1089	UUGUCAGAUCCAAUUCUUC	1658
NM_001735.2_4651-4669_s	4651-4669	CUGACAAUCUCUGCAGAGA	1090	UCUCUGCAGAGAUUGUCAG	1659
NM_001735.2_4663-4681_s	4663-4681	GCAGAGACAAGAAAACAAA	1091	UUUGUUUUCUUGUCUCUGC	1660
NM_001735.2_4670-4688_s	4670-4688	CAAGAAAACAAACAGCAUG	1092	CAUGCUGUUUGUUUUCUUG	1661
NM_001735.2_4681-4699_s	4681-4699	ACAGCAUGUUAAACCAGAGA	1093	UCUCUGGUUUACAUGCUGU	1662
NM_001735.2_4693-4711_s	4693-4711	CCAGAGAUUUGCAUAUGCUU	1094	AAGCAUAUGCAAUCUCUGG	1663
NM_001735.2_4702-4720_s	4702-4720	GCAUAUGCUUUAUAAAGUUA	1095	UAACUUUAUAAGCAUAUGC	1664
NM_001735.2_4710-4728_s	4710-4728	UUAUAAAGUUAGCAUCACA	1096	UGUGAUGCUAACUUUAUAA	1665
NM_001735.2_4722-4740_s	4722-4740	CAUCACAUCCAUCACUGUA	1097	UACAGUGAUGGAUGUGAUG	1666
NM_001735.2_4733-4751_s	4733-4751	UCACUGUAGAAAAUGUUUU	1098	AAAACAUUUUUCUACAGUGA	1667
NM_001735.2_4740-4758_s	4740-4758	AGAAAAUGUUUUUGUCAAG	1099	CUUGACAAAAAACAUUUUCU	1668
NM_001735.2_4750-4768_s	4750-4768	UUUUGUCAAGUACAAGGCAA	1100	UUGCCUUGUACUUUGACAAA	1669

NM_001735.2_4763-4781_s	4763-4781	AGGCAACCCUUCUGGAUAU	1101	AUAUCCAGAAGGGUUGCCU	1670
NM_001735.2_4770-4788_s	4770-4788	CCUUCUGGAUAUCUACAAA	1102	UUUGUAGAUAUCCAGAAGG	1671
NM_001735.2_4779-4797_s	4779-4797	UAUCUACAAAACUGGGGAA	1103	UUCCCCAGUUUUGUAGAUA	1672
NM_001735.2_4790-4808_s	4790-4808	CUGGGGAAGCUGUUGCUGA	1104	UCAGCAACAGCUUCCCCCAG	1673
NM_001735.2_4799-4817_s	4799-4817	CUGUUGCUGAGAAAGACUC	1105	GAGUCUUUCUCAGCAACAG	1674
NM_001735.2_4813-4831_s	4813-4831	GACUCUGAGAUUACCUUCA	1106	UGAAGGUAAUCUCAGAGUC	1675
NM_001735.2_4819-4837_s	4819-4837	GAGAUUACCUUCAUUAAAA	1107	UUUUAAUGAAGGUAAUCUC	1676
NM_001735.2_4831-4849_s	4831-4849	AUUAAAAAGGUAACCUGUA	1108	UACAGGUUACCUUUUUAAU	1677
NM_001735.2_4841-4859_s	4841-4859	UAACCUGUACUUAACGCUGA	1109	UCAGCGUUAGUACAGGUUA	1678
NM_001735.2_4850-4868_s	4850-4868	CUAACGCUGAGCUGGUAAA	1110	UUUACCAGCUCAGCGUUAG	1679
NM_001735.2_4863-4881_s	4863-4881	GGUAAAAGGAAGACAGUAC	1111	GUACUGUCUUCCUUUUACC	1680
NM_001735.2_4871-4889_s	4871-4889	GAAGACAGUACUUAAUUAU	1112	AUAAUUAAGUACUGUCUUC	1681
NM_001735.2_4881-4899_s	4881-4899	CUUAAUUAUGGGUAAAGAA	1113	UUCUUUACCCAUAAUUAAG	1682
NM_001735.2_4893-4911_s	4893-4911	UAAAGAAGCCCUCCAGAUA	1114	UAUCUGGAGGGCUUCUUUA	1683
NM_001735.2_4902-4920_s	4902-4920	CCUCCAGAUAAAAUACAAU	1115	AUUGUAUUUUAUCUGGAGG	1684
NM_001735.2_4912-4930_s	4912-4930	AAAUACAAUUUCAGUUUCA	1116	UGAAACUGAAAUUGUAUUU	1685
NM_001735.2_4923-4941_s	4923-4941	CAGUUUCAGGUACAUCUAC	1117	GUAGAUGUACCUGAAACUG	1686
NM_001735.2_4931-4949_s	4931-4949	GGUACAUCUACCCUUUAGA	1118	UCUAAAGGGUAGAUGUACC	1687
NM_001735.2_4942-4960_s	4942-4960	CCUUUAGAUUCCUUGACCU	1119	AGGUCAAGGAAUCUAAAGG	1688
NM_001735.2_4952-4970_s	4952-4970	CCUUGACCUGGAUUGAAUA	1120	UAUUCAAUCCAGGUCAAGG	1689
NM_001735.2_4961-4979_s	4961-4979	GGAUUGAAUACUGGCCUAG	1121	CUAGGCCAGUAUUCAAUCC	1690

NM_001735.2_4971-4989_s	4971-4989	CUGGCCUAGAGACACAACA	1122	UGUUGUGUCUCUAGGCCAG	1691
NM_001735.2_4979-4997_s	4979-4997	GAGACACAACAUGUUCAUC	1123	GAUGAACAUGUUGUGUCUC	1692
NM_001735.2_4991-5009_s	4991-5009	GUUCAUCGUGUCAAGCAUU	1124	AAUGCUUGACACGAUGAAC	1693
NM_001735.2_5000-5018_s	5000-5018	GUCAAGCAUUUUUAGCUAA	1125	UUAGCUAAAAAUGCUUGAC	1694
NM_001735.2_5013-5031_s	5013-5031	AGCUAAUUUAGAUGAAUUU	1126	AAAUUCAUCUAAAUUAGCU	1695
NM_001735.2_5022-5040_s	5022-5040	AGAUGAAUUUCGCCGAAGAU	1127	AUCUUCGGCAAAUUCAUCU	1696
NM_001735.2_5033-5051_s	5033-5051	CCGAAGAUAUCUUUUUAAA	1128	UUUAAAAAGAUAUCUUCGG	1697
NM_001735.2_5043-5061_s	5043-5061	CUUUUUAAAUGGAUGCUAA	1129	UUAGCAUCCAUUUAAAAAG	1698
NM_001735.2_5053-5071_s	5053-5071	GGAUGCUAAAAUUCCUGAA	1130	UUCAGGAAUUUUAGCAUCC	1699
NM_001735.2_5059-5077_s	5059-5077	UAAAAUUCCUGAAGUUCAG	1131	CUGAACUUCAGGAAUUUUA	1700
NM_001735.2_5071-5089_s	5071-5089	AGUUCAGCUGCAUACAGUU	1132	AACUGUAUGCAGCUGAACU	1701
NM_001735.2_5080-5098_s	5080-5098	GCAUACAGUUUGCACUUAU	1133	AUAAGUGCAAACUGUAUGC	1702
NM_001735.2_5093-5111_s	5093-5111	ACUUAUGGACUCCUGUUGU	1134	ACAACAGGAGUCCAUAAGU	1703
NM_001735.2_5099-5117_s	5099-5117	GGACUCCUGUUGUUGAAGU	1135	ACUUCAACAACAGGAGUCC	1704
NM_001735.2_5109-5127_s	5109-5127	UGUUGAAGUUCCGUUUUUU	1136	AAAAAAACGGAACUUCAACA	1705
NM_001735.2_5122-5140_s	5122-5140	UUUUUUGUUUUUCUUCUUU	1137	AAAAGAAGAAAACAAAAAA	1706
NM_001735.2_5132-5150_s	5132-5150	UCUUCUUUUUUUUAAACAU	1138	AAUGUUUUAAAAAAAGAAGA	1707
NM_001735.2_5139-5157_s	5139-5157	UUUUUUAAACAUUCAUAGCU	1139	AGCUAUGAAUGUUUUAAAAA	1708
NM_001735.2_5152-5170_s	5152-5170	AUAGCUGGUCUUAUUUGUA	1140	UACAAAUAAGACCAGCUAU	1709
NM_001735.2_5159-5177_s	5159-5177	GUCUUAUUUGUAAAGCUCA	1141	UGAGCUUUACAAAUAAGAC	1710
NM_001735.2_5170-5188_s	5170-5188	AAAGCUCACUUUACUUAGA	1142	UCUAAGUAAAGUGAGCUUU	1711

NM_001735.2_5182-5200_s	5182-5200	ACUUAGAAUUAGUGGCACU	1143	AGUGCCACUAAUUCUAAGU	1712
NM_001735.2_5192-5210_s	5192-5210	AGUGGCACUUGCUUUUAUU	1144	AAUAAAAGCAAGUGCCACU	1713
NM_001735.2_5202-5220_s	5202-5220	GCUUUUAUUAGAGAAUGAU	1145	AUCAUUCUCUAAUAAAAGC	1714
NM_001735.2_5212-5230_s	5212-5230	GAGAAUGAUUUCAAAUGCU	1146	AGCAUUUGAAAUCAUUCUC	1715
NM_001735.2_5220-5238_s	5220-5238	UUUCAAAUGCUGUAACUUU	1147	AAAGUUACAGCAUUUGAAA	1716
NM_001735.2_5231-5249_s	5231-5249	GUAACUUUCUGAAAUAACA	1148	UGUUAUUUCAGAAAGUUAC	1717
NM_001735.2_5241-5259_s	5241-5259	GAAAUAACAUGGCCUUGGA	1149	UCCAAGGCCAUGUUAUUUC	1718
NM_001735.2_5253-5271_s	5253-5271	CCUUGGAGGGCAUGAAGAC	1150	GUCUUCAUGCCCUCCAAGG	1719
NM_001735.2_5259-5277_s	5259-5277	AGGGCAUGAAGACAGAUAC	1151	GUAUCUGUCUUCAUGCCCU	1720
NM_001735.2_5273-5291_s	5273-5291	GAUACUCCUCCAAGGUUAU	1152	AUAACCUUGGAGGAGUAUC	1721
NM_001735.2_5279-5297_s	5279-5297	CCUCCAAGGUUAUUGGACA	1153	UGUCCAAUAACCUUGGAGG	1722
NM_001735.2_5293-5311_s	5293-5311	GGACACCGGAAACAAUAAA	1154	UUUAUUGUUUCCGGUGUCC	1723
NM_001735.2_5301-5319_s	5301-5319	GAAACAAUAAAUUGGAACA	1155	UGUUCCAAUUUAUUGUUUC	1724
NM_001735.2_5311-5329_s	5311-5329	AUUGGAACACCUCCUCAAA	1156	UUUGAGGAGGUGUUCCAAU	1725
NM_001735.2_5322-5340_s	5322-5340	UCCUCAAACCUACCACUCA	1157	UGAGUGGUAGGUUUGAGGA	1726
NM_001735.2_5331-5349_s	5331-5349	CUACCACUCAGGAAUGUUU	1158	AAACAUUCCUGAGUGGUAG	1727
NM_001735.2_5343-5361_s	5343-5361	AAUGUUUGCUGGGGCCGAA	1159	UUCGGCCCCAGCAAACAUU	1728
NM_001735.2_5349-5367_s	5349-5367	UGCUGGGGCCGAAGCAACA	1160	UGUUGCUUCGGCCCCAGCA	1729
NM_001735.2_5360-5378_s	5360-5378	AAAGAACAGUCCAUUGAAA	1161	UUUCAAUGGACUGUUCUUU	1730
NM_001735.2_5371-5389_s	5371-5389	CAUUGAAAGGGAGUAUUAC	1162	GUAAUACUCCCUUUCAAUG	1731
NM_001735.2_5380-5398_s	5380-5398	GGAGUAUUACAAAAACAUG	1163	CAUGUUUUUGUAAUACUCC	1732

NM_001735.2_5391-5409_s	5391-5409	AAAACAUGGCCUUUGCUUG	1164	CAAGCAAAGGCCAUGUUUU	1733
NM_001735.2_5399-5417_s	5399-5417	GCCUUUGCUUGAAAGAAAA	1165	UUUUCUUUCAAGCAAAGGC	1734
NM_001735.2_5409-5427_s	5409-5427	GAAAGAAAAUACCAAGGAA	1166	UUCCUUGGUAUUUUCUUUC	1735
NM_001735.2_5420-5438_s	5420-5438	CCAAGGAACAGGAAACUGA	1167	UCAGUUUCCUGUUCCUUGG	1736
NM_001735.2_5433-5451_s	5433-5451	AACUGAUCAUUAAAGCCUG	1168	CAGGCUUUAAUGAUCAGUU	1737
NM_001735.2_5441-5459_s	5441-5459	AUUAAAGCCUGAGUUUGCU	1169	AGCAAACUCAGGCUUUAAU	1738

실시예 5: 생체내 C5 침묵화

3마리의 암컷 시노몰구스 마카크의 그룹을 어깨 및 등 중앙 부분에서 2.5 mg/kg 또는 5 mg/kg 용량의 C5-siRNA AD-58641 또는 운반체 대조군으로 피하로 처리하였다. 2회차의 투여를 각각의 회차에서 3일마다 주어지는 8회의 투여를 사용하여 시행하였다. 혈청 C5를 수집하고, 표기된 시점에 C5 검출에 특이적인 ELISA 분석법(Abcam)을 사용하여 평가하였다(도 13). C5 수준을 3가지 투여전 시료의 평균으로 정규화시켰다. 완전 혈청 화학, 혈액학 및 응고 패널에 의해 투여 전 및 제23일(제1 회차의 치료 동안 마지막 용량을 투여하고 24시간 후)에 수집된 시료를 분석하였다.

치료전 혈청 C5 단백질 수준에 비한 혈청 C5 단백질 수준의 분석에 의해, 5 mg/kg AD-58641 투여 양생법이 혈청 C5 단백질 수준을 98%까지 감소시키는 것으로 나타났다(도 12). 평균 혈청 C5 수준은 최저점에서 97%까지 감소되었으며, 이는 순환하는 C5의 대부분이 간 기원임을 나타낸다. AD-58641의 피하 투여를 사용하여 혈청 C5 단백질 수준의 강력하고, 용량-의존적이며, 지속적인 낙-다운이 있었다. 제1 회차의 투여 후 24시간에 혈액학, 혈청

화학 또는 응집 매개변수의 변화가 확인되지 않았다.

또한, 혈청 용혈 활성을 감작된 양 적혈구 분석법을 사용하여 분석하여, 고전 경로 활성을 측정하였다. 대조군 시료에서의 최대 용혈 및 백그라운드 용혈과 비교하여 용혈 백분율을 계산하였다. 3마리 동물에 대한 평균 용혈 값 +/- SEM을 계산하고, 분석하였다(도 13). 용혈은 5 mg/kg 투여 양생법에서 최대 94% 감소되었으며, 최저점에서 92%의 평균 억제가 있었다. 용혈의 감소는 마지막 투여 후 2주 넘게 유지되었다.

실시예 6: 추가의 siRNA의 시험관내 스크리닝

표 20에 나타낸 C5 센스 및 안티센스 가닥 서열을 데옥시-티민 뉴클레오티드(dT)들로 된 짧은 서열을 사용하여 3'-말단에서 변형시켰다(표 21). 표 21에 열거된 센스 및 안티센스 서열을 포함하는 듀플렉스의 시험관내 효능을 하기의 방법을 사용하여 결정하였다.

세포 배양 및 트랜스펙션

Hep3B 세포(ATCC, Manassas, VA)를 10% FBS가 보충된 EMEM(ATCC)에서 5% CO_2의 분위기에서, 37℃에서 거의 컨플루언스까지 성장시킨 후, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 384-웰 플레이트에, 웰당 5 μl의 Opti-MEM + 0.1 μl의 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 5 μl의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 트랜스펙션을 수행하고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 약 5×10^3개 Hep3B 세포를 함유하는 40 μl의 완전 성장 배지를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 전 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 실험을 10 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였다.

DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 전체 RNA 분리

Biotek EL 405 워셔(washer)의 반자동화 과정을 사용하여 RNA 분리를 수행하였다. 약술하면, 세포를 2 μl의 Dynabeads를 함유하는 75 μl의 용해/결합 완충제에서 용해시킨 후, 전자기 진탕기(Union Scientific)의 설정 7에서 10분 동안 혼합하였다. 자성 스탠드를 사용하여 자성 비드를 포획하고, 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 후, 자성 비드를, 90 μl의 세척 완충제 A를 사용하여 세척한 다음, 90 μl의 세척 완충제 B를 사용하여 세척하였다. 그 다음, 비드를 100 μl의 용리 완충제로 2회 세척한 다음, 이를 흡인시키고, cDNA를 384 웰 플레이트 내의 비드 결합 RNA에 대해 직접 생성하였다.

ABI High capacity cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

반응마다 2 μl 10× 완충제, 0.8 μl 25× dNTP, 2 μl 랜덤 프라이머, 1 μl 역전사효소, 1 μl RNase 억제제 및 3.2 μl의 H_2O의 마스터 믹스를 RNA 분리를 위해 사용되는 384 웰 플레이트 내의 비드 결합 RNA에 직접 첨가하였다. 플레이트를 전자기 진탕기에서 10분 동안 진탕시킨 다음, 37℃ 인큐베이터에서 2시간 동안 두었다. 이러한 인큐베이션 후에, 플레이트를 진탕시키면서 80℃ 인큐베이터에 7분 동안 두어, 효소를 불활성화시키고, 비드로부터 RNA/cDNA를 용리시켰다.

리얼 타임 PCR

2 μl의 cDNA를, 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)에 웰당 0.5 μl GAPDH TaqMan 탐침(Applied Biosystems Cat #4326317E), 0.5 μl C5 TaqMan 탐침(Applied Biosystems cat # Hs00156197_M1) 및 5μl Lightcycler 480 탐침 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 리얼 타임 PCR을 Roche LC480 Real Time PCR 시스템(Roche)에서 행하였다. 각각의 듀플렉스를 적어도 2개의 독립적인 트랜스펙션에서 시험하고, 각각의 트랜스펙션을 이벌로 분석하였다.

상대 배수 변화를 계산하기 위하여, 실시간 데이터를 ΔΔCt 방법을 사용하여 분석하고, 10 nM AD-1955로 트랜스펙션된 또는 모의 트랜스펙션된 세포로 수행된 분석법으로 정규화시켰다.

표 22는 표기된 dT 변형 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3B 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 미처리 세포에 비한 잔류 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 21. dT 변형 C5 iRNA

듀플렉스 식별번호	센스 서열	SEQ ID NO:	NM_001735.2에서의 위치	안티센스 서열	SEQ ID NO:
AD-61779.2	UAUCCGUGGUUUCUCUGCUAdTdT	1739	3-21	UAGCAGGAAACCACGGAUAdTdT	2306
AD-61785.2	GGUUUCCUGCUACCUCCAAdTdT	1740	10-28	UUGGAGGUAGCAGGAAACCdTdT	2307
AD-61791.2	CCUCCAACCAUGGGCCUUUdTdT	1741	22-40	AAAGGCCCAUGGUUGGAGGdTdT	2308
AD-61797.2	GGGCCUUUUGGGAAUACUUdTdT	1742	33-51	AAGUAUUCCCAAAAGGCCCdTdT	2309
AD-61803.2	GGAAUACUUUGUUUUUUAAdTdT	1743	43-61	UUAAAAAACAAAGUAUUCCdTdT	2310
AD-61809.2	CUUUGUUUUUUAAUCUUCCdTdT	1744	49-67	GGAAGAUUAAAAAACAAAGdTdT	2311
AD-61815.2	CUUCCUGGGGAAAACCUGGdTdT	1745	63-81	CCAGGUUUUCCCCAGGAAGdTdT	2312
AD-61821.2	GGAAAACCUGGGGACAGGAdTdT	1746	71-89	UCCUGUCCCCCAGGUUUUCdTdT	2313
AD-61780.2	GGGACAGGAGCAAACAUAUdTdT	1747	81-99	AUAUGUUUGCUCCUGUCCCdTdT	2314
AD-61786.2	CAAACAUAUGUCAUUUCACdTdT	1748	91-109	CUGAAAUGACAUAUGUUUGdTdT	2315
AD-61792.2	CAUUUCAGCACCAAAAAUAdTdT	1749	102-120	UAUUUUUGGUGCUGAAAUGdTdT	2316
AD-61798.2	GCACCAAAAAUAUUCCGUGdTdT	1750	109-127	CACGGAAUAUUUUUGGUGCdTdT	2317
AD-61804.2	CCGUGUUGGGAGCAUCUGAAdTdT	1751	123-141	UUCAGAUGCUCCCAACACGGdTdT	2318
AD-61810.2	GGAGCAUCUGAAAAUAUUGdTdT	1752	130-148	CAAUAUUUUCAGAUGCUCCdTdT	2319
AD-61816.2	GAAAAUAUUGUGAUUCAAGdTdT	1753	139-157	CUUGAAUCACAAUAUUUUCdTdT	2320
AD-61822.2	GAUUCAAGUUUAUGGAUACdTdT	1754	150-168	GUAUCCAUAAACUUGAAUCdTdT	2321
AD-61781.2	GGAUACACUGAAGCAUUUGdTdT	1755	163-181	CAAAUGCUUCAGUGUAUCCdTdT	2322
AD-61787.2	GAAGCAUUUGAUGCAACAAdTdT	1756	172-190	UUGUUGCAUCAAAUGCUUCdTdT	2323
AD-61793.2	UGCAACAAUCUCUAUUAAAdTdT	1757	183-201	UUUAAUAGAGAUUGUUGCAdTdT	2324
AD-61799.2	AAUCUCUAUUAAAAGUUALdTdT	1758	189-207	AUAACUUUUAAUAGAGAUUdTdT	2325
AD-61805.2	AAGUUAUCCUGAUAAAAAAAdTdT	1759	201-219	UUUUUUAUCAGGAUAACUUdTdT	2326
AD-61811.2	CUGAUAAAAAAAUUUAGUUAdTdT	1760	209-227	UAACUAAAUUUUUUUAUCAGdTdT	2327
AD-61817.2	UUAGUUACUCCUCAGGCCAdTdT	1761	221-239	UGGCCUGAGGAGUAACUAAdTdT	2328
AD-61823.2	CCUCAGGCCAUGUUCAUUUdTdT	1762	230-248	AAAUGAACAUGGCCUGAGGdTdT	2329

AD-61782.2	UUCAUUUAUCCUCAGAGAAdTdT	1763	252-270	UUCUCUGAGGAUAAAUGAAdTdT	2330
AD-61788.2	CUCAGAGAAUAAAUUCCAAdTdT	1764	252-270	UUGGAAUUUAUUCUCUGAGdTdT	2331
AD-61794.2	AAUAAAUUCCAAAACUCUGdTdT	1765	259-277	CAGAGUUUUGGAAUUUAUUdTdT	2332
AD-61800.2	CUCUGCAAUCUUAACAAUAdTdT	1766	273-291	UAUUGUUAAGAUUGCAGAGdTdT	2333
AD-61806.2	CUUAACAAUACAACCAAAAdTdT	1767	282-300	UUUUGGUUGUAUUGUUAAGdTdT	2334
AD-61812.2	CAACCAAAACAAUUGCCUGdTdT	1768	292-310	CAGGCAAUUGUUUUGGUUGdTdT	2335
AD-61818.2	CAAUUGCCUGGAGGACAAAdTdT	1769	301-319	UUUGUCCUCCAGGCAAUUGdTdT	2336
AD-61824.2	GGACAAAACCCAGUUUCUUdTdT	1770	313-331	AAGAAACUGGGUUUUGUCCdTdT	2337
AD-61783.2	CCAGUUUCUUAUGGUAUUdTdT	1771	322-340	AAUACACAUAAGAAACUGGdTdT	2338
AD-61789.2	AUGUGUAUUUGGAAGUUUGdTdT	1772	332-350	ACAACUUCCAAAUACACAUdTdT	2339
AD-61795.2	GGAAGUUGUAUCAAAGCAUdTdT	1773	342-360	AUGCUUUGAUACAACUUCCdTdT	2340
AD-61801.2	GUAUCAAAGCAUUUUUCAAdTdT	1774	349-367	UUGAAAAAUGCUUUGAUACdTdT	2341
AD-61807.2	UUUUCAAAAUCAAAAAGAAdTdT	1775	361-379	UUCUUUUUGAUUUUGAAAAdTdT	2342
AD-61813.2	CAAAAAGAAUGCCAAUAACdTdT	1776	371-389	GUUAUUGGCAUUCUUUUUGdTdT	2343
AD-61819.2	GCCAAUAACCUAUGACAAUdTdT	1777	381-399	AUUGUCAUAGGUUAUUGGCdTdT	2344
AD-61825.2	CCUAUGACAAUGGAUUUCUdTdT	1778	389-407	AGAAAUCCAUUGUCAUAGGdTdT	2345
AD-61784.2	UGGAUUUCUCUCUUCAUUCAUdTdT	1779	399-417	AUGAAUGAAGAGAAAUCCAdTdT	2346
AD-61790.2	CAUUCAUACAGACAAAACCUdTdT	1780	411-429	AGGUUUUGUCUGUAUGAAUGdTdT	2347
AD-61796.2	CAGACAAACCUGUUUAUACdTdT	1781	419-437	GUAUAAACAGGUUUUGUCUGdTdT	2348
AD-61802.2	GUUUAUACUCCAGACCAGUdTdT	1782	430-448	ACUGGUCUGGAGUAUAAACdTdT	2349
AD-61808.2	AGACCAGUCAGUAAAAAGUUdTdT	1783	441-459	AACUUUUACUGACUGGUCUdTdT	2350
AD-61814.2	AGUAAAAAGUUAGAGUUUAUdTdT	1784	450-468	AUAAACUCUAACUUUUACUdTdT	2351
AD-61820.2	AGAGUUUAUUCGUUGAAUGdTdT	1785	460-478	CAUUCAACGAAUAAACUCUdTdT	2352
AD-61826.2	CGUUGAAUGACGACUUGAAdTdT	1786	470-488	UUCAAGUCGUCAUUCAACGdTdT	2353
AD-61832.2	CUUGAAGCCAGCCAAAACGAdTdT	1787	483-501	UCUUUUGGCUGGCUUCAAGdTdT	2354
AD-61838.2	CCAGCCAAAAGAGAAACUGdTdT	1788	490-508	CAGUUUCUCUUUUGGCUGGdTdT	2355
AD-61844.2	AAACUGUCUUAACUUUUCAUdTdT	1789	503-521	AUGAAAAGUUAAGACAGUUUdTdT	2356

AD-61850.2	AACUUUCAUAGAUCCUGAAdTdT	1790	513-531	UUCAGGAUCUAUGAAAGUUdTdT	2357
AD-61856.2	CAUAGAUCCUGAAGGAUCAdTdT	1791	519-537	UGAUCCUUCAGGAUCUAUGdTdT	2358
AD-61862.2	GAAGGAUCAGAAGUUGACAdTdT	1792	529-547	UGUCAACUUCUGAUCCUUCdTdT	2359
AD-61868.2	UGACAUGGUAGAAGAAAUUdTdT	1793	543-561	AAUUUCUUCUACCAUGUCAdTdT	2360
AD-61827.2	GAAGAAAUUGAUCAUAUUGdTdT	1794	553-571	CAAUAUGAUCAAUUUCUUCdTdT	2361
AD-61833.2	GAUCAUAUUGGAAUUAUCUdTdT	1795	562-580	AGAUAAUUCCAAUAUGAUCdTdT	2362
AD-61839.2	GGAAUUAUCUCUUUUCCUGdTdT	1796	571-589	CAGGAAAAGAGAUAAUUCCdTdT	2363
AD-61845.2	CUCUUUUCCUGACUUCAAGdTdT	1797	579-597	CUUGAAGUCAGGAAAAGAGdTdT	2364
AD-61851.2	ACUUCAAGAUUCCGUCUAAdTdT	1798	590-608	UUAGACGGAAUCUUGAAGUdTdT	2365
AD-61857.2	CCGUCUAAUCCUAGAUAUGdTdT	1799	601-619	CAUAUCUAGGAUUAGACGGdTdT	2366
AD-61863.2	CCUAGAUAUGGUAUGUGGAdTdT	1800	610-628	UCCACAUACCAUAUCUAGGdTdT	2367
AD-61869.2	UGUGGACGAUCAAGGCUAAdTdT	1801	623-641	UUAGCCUUGAUCGUCCACAdTdT	2368
AD-61828.2	CGAUCAAGGCUAAAUAUAAdTdT	1802	629-647	UUAUAUUUAGCCUUGAUCGdTdT	2369
AD-61834.2	AUAUAAAGAGGACUUUUCAdTdT	1803	642-660	UGAAAAGUCCUCUUUUAUAdTdT	2370
AD-61840.2	GAGGACUUUUCAACAACUGdTdT	1804	649-667	CAGUUGUUGAAAAGUCCUCdTdT	2371
AD-61846.2	CAACUGGAACCGCAUAUUUUdTdT	1805	662-680	AAAUAUGCGGUUCCAGUUGdTdT	2372
AD-61852.2	CGCAUAUUUUGAAGUUAAAdTdT	1806	672-690	UUUAACUUCAAAAUAUGCGdTdT	2373
AD-61858.2	AAGUUAAAGAAUAUGUCUUdTdT	1807	683-701	AAGACAUAUUCUUUAACUUdTdT	2374
AD-61864.2	GAAUAUGUCUUGCCACAUUdTdT	1808	691-709	AAUGUGGCAAGACAUAUUCdTdT	2375
AD-61870.2	CCACAUUUUUCUGUCUCAAdTdT	1809	703-721	UUGAGACAGAAAAAUGUGGdTdT	2376
AD-61829.2	CUGUCUCAAUCGAGCCAGAdTdT	1810	713-731	UCUGGCUCGAUUGACAGdTdT	2377
AD-61835.2	CAAUCGAGCCAGAAUAUAAdTdT	1811	719-737	UUAUAUUCUGGCUCGAUUGdTdT	2378
AD-61841.2	GAAUAUAAUUUCAUUGGUUdTdT	1812	730-748	AACCAAUGAAAUUAUAUUCdTdT	2379
AD-61847.2	AUUGGUUACAAGAACUUUAdTdT	1813	742-760	UAAAGUUCUUGUAACCAAUdTdT	2380
AD-61853.2	AGAACUUUAAGAAUUUUGAdTdT	1814	752-770	UCAAAAUUCUUAAAGUUCUdTdT	2381
AD-61859.2	GAAUUUUGAAAAUUACUAAdTdT	1815	762-780	UAUAGUAAUUUCAAAAUUCdTdT	2382
AD-61865.2	GAAAUUACUAUAAAAGCAAdTdT	1816	769-787	UUGCUUUUAUAGUAAUUUCdTdT	2383

AD-61871.2	AAAGCAAGAUAUUUUUUAUAdTdT	1817	781-799	UAUAAAAAUAUCUUGCUUUdTdT	2384
AD-61830.2	AUAUUUUUUAUAUAAAGUAdTdT	1818	789-807	UACUUUAUUAUAUAAAAAUAUdTdT	2385
AD-61836.2	AAGUAGUCACUGAGGCUGAdTdT	1819	803-821	UCAGCCUCAGUGACUACUUdTdT	2386
AD-61842.2	CACUGAGGCUGACGUUUAUdTdT	1820	810-828	AUAAACGUCAGCCUCAGUGdTdT	2387
AD-61848.2	CGUUUAUAUCACAUUUGGAdTdT	1821	822-840	UCCAAAUGUGAUAUAAACGdTdT	2388
AD-61854.2	CACAUUUGGAAUAAGAGAAdTdT	1822	831-849	UUCUCUUAUUCCAAAUGUGdTdT	2389
AD-61860.2	AAUAAGAGAAGACUUUAAAAdTdT	1823	840-858	UUUUAAGUCUUCUCUUAUUdTdT	2390
AD-61866.2	CUUAAAAAGAUGAUCAAAAAdTdT	1824	852-870	UUUUUGAUCAUCUUUUUAAGdTdT	2391
AD-61872.2	GAUGAUCAAAAAGAAAUGAdTdT	1825	859-877	UCAUUUCUUUUUGAUCAUCdTdT	2392
AD-61831.2	AAAUGAUGCAAACAGCAAUdTdT	1826	872-890	AUUGCUGUUUGCAUCAUUUdTdT	2393
AD-61837.2	ACAGCAAUGCAAAACACAAdTdT	1827	883-901	UUGUGUUUUGCAUUGCUGUdTdT	2394
AD-61843.2	AAAACACAAUGUUGAUAAAdTdT	1828	893-911	UUUAUCAACAUUGUGUUUUdTdT	2395
AD-61849.2	CAAUGUUGAUAAAUGGAAUdTdT	1829	899-917	AUUCCAUUUAUCAACAUUGdTdT	2396
AD-61855.2	GGAAUUGCUCAAGUCACAUdTdT	1830	913-931	AUGUGACUUGAGCAAUUCCdTdT	2397
AD-61861.2	GCUCAAGUCACAUUUGAUUdTdT	1831	919-937	AAUCAAAUGUGACUUGAGCdTdT	2398
AD-61867.2	AUUUGAUUCUGAAACAGCAdTdT	1832	930-948	UGCUGUUUCAGAAUCAAAUdTdT	2399
AD-62062.1	UGAAACAGCAGUCAAAGAAdTdT	1833	939-957	UUCUUUGACUGCUGUUUCAdTdT	2400
AD-62068.1	CAAAGAACUGUCAUACUACdTdT	1834	951-969	GUAGUAUGACAGUUCUUUGdTdT	2401
AD-62074.1	CAUACUACAGUUUAGAAGAdTdT	1835	962-980	UCUUCUAAACUGUAGUAUGdTdT	2402
AD-62080.1	CAGUUUAGAAGAUUUAAACdTdT	1836	969-987	GUUUAAAUCUUCUAAACUGdTdT	2403
AD-62086.1	UAAACAACAAGUACCUUUAdTdT	1837	983-1001	UAAAGGUACUUGUUGUUUAdTdT	2404
AD-62092.1	CAAGUACCUUUAUAUUGCUdTdT	1838	990-1008	AGCAAUAUAAAGGUACUUGdTdT	2405
AD-62098.1	UAUUGCUGUAACAGUCAUAdTdT	1839	1002-1020	UAUGACUGUUACAGCAAUAdTdT	2406
AD-62104.1	AACAGUCAUAGAGUCUACAdTdT	1840	1011-1029	UGUAGACUCUAUGACUGUUdTdT	2407
AD-62063.1	AGAGUCUACAGGUGGAUUUdTdT	1841	1020-1038	AAAUCCACCUGUAGACUCUdTdT	2408
AD-62069.1	GGAUUUUCUGAAGAGGCAGdTdT	1842	1033-1051	CUGCCUCUUCAGAAAAUCCdTdT	2409
AD-62075.1	GAAGAGGCAGAAAUACCUGdTdT	1843	1042-1060	CAGGUAUUUCUGCCUCUUCdTdT	2410

AD-62081.1	AGAAAUACCUGGCAUCAAAdTdT	1844	1050-1068	UUUGAUGCCAGGUAUUUCUdTdT	2411
AD-62087.1	GCAUCAAAUAUGUCCUCUCdTdT	1845	1061-1079	GAGAGGACAUAUUUGAUGCdTdT	2412
AD-62093.1	UGUCCUCUCCUCCCUACAAAdTdT	1846	1071-1089	UUUGUAGGGAGAGGAGACAdTdT	2413
AD-62099.1	GAAUUUGGUUGCUACUCCUdTdT	1847	1092-1110	AGGAGUAGCAACCAAAUUCdTdT	2414
AD-62105.1	GCUACUCCUCUUUUCCUGAdTdT	1848	1102-1120	UCAGGAAAAGAGGAGUAGCdTdT	2415
AD-62064.1	CUCUUUUCCUGAAGCCUGGdTdT	1849	1109-1127	CCAGGCUUCAGGAAAAGAGdTdT	2416
AD-62070.1	CCUGGGAUUCCAUAUCCCAdTdT	1850	1123-1141	UGGGAUAUGGAAUCCCAGGdTdT	2417
AD-62076.1	CAUAUCCCAUCAAGGUGCAdTdT	1851	1133-1151	UGCACCUUGAUGGGAUAUGdTdT	2418
AD-62082.1	CCAUCAAGGUGCAGGUUAAdTdT	1852	1139-1157	UUAACCUGCACCUUGAUGGdTdT	2419
AD-62088.1	CAGGUUAAAGAUUCGCUUGdTdT	1853	1150-1168	CAAGCGAAUCUUUAACCUGdTdT	2420
AD-62094.1	UUCGCUUGACCAGUUGGUAdTdT	1854	1161-1179	UACCAACUGGUCAAGCGAAdTdT	2421
AD-62100.1	CCAGUUGGUAGGAGGAGUCdTdT	1855	1170-1188	GACUCCUCCUACCAACUGGdTdT	2422
AD-62106.1	GGAGGAGUCCCCAGUAACACdTdT	1856	1180-1198	GUGUUACUGGGGACUCCUCCdTdT	2423
AD-62065.1	CAGUAACACUGAAUGCACAdTdT	1857	1190-1208	UGUGCAUUCAGUGUUACUGdTdT	2424
AD-62071.1	GAAUGCACAAACAAUUGAUdTdT	1858	1200-1218	AUCAAUUGUUUGUGCAUUCdTdT	2425
AD-62077.1	AACAAUUGAUGUAAACCAAdTdT	1859	1209-1227	UUGGUUUACAUCAAUUGUUdTdT	2426
AD-62083.1	UAAACCAAGAGACACUCUGAdTdT	1860	1220-1238	UCAGAGUGUCUCUUGGUUUAdTdT	2427
AD-62089.1	CAUCUGACUUUGGAUCCAAGdTdT	1861	1232-1250	CUUGGAUCCAAGUCACAGAUGdTdT	2428
AD-62095.1	GAUCCAAGCAAAAGUGUAAdTdT	1862	1243-1261	UUACACUUUUGCUUGGAUCdTdT	2429
AD-62101.1	CAAAAGUGUAACACCGUGUUdTdT	1863	1251-1269	AACACGGUGUUACACUUUUGdTdT	2430
AD-62107.1	AACACGUGUUGAUGAUGGAdTdT	1864	1260-1278	UCCAUCAUCAACACGUGUUdTdT	2431
AD-62066.1	UGAUGGAGUAGCUUCCUUUUdTdT	1865	1272-1290	AAAGGAAGCUACUCCAUCAdTdT	2432
AD-62072.1	GUAGCUUCCUUUUGUGCUUAdTdT	1866	1279-1297	UAAGCACAAAAGGAAGCUAdTdT	2433
AD-62078.1	GCUUAAUCUCCCAUCUGGGAdTdT	1867	1293-1311	UCCAGAUGGGAGAUUAAGCdTdT	2434
AD-62084.1	CCAUCUGGAGUGACGGUGCdTdT	1868	1303-1321	GCACCGUCACUCCAGAUGGdTdT	2435
AD-62090.1	UGACGGUGCUGGAGUUUAAdTdT	1869	1313-1331	UUAAACUCCAGCACCGUCAdTdT	2436
AD-62096.1	GCUGGAGUUUAAUGUCAAAdTdT	1870	1326-1338	UUUGACAUUAAACUCCAGCdTdT	2437

AD-62102.1	UGUCAAAAACUGAUGCUCCAdTdT	1871	1332-1350	UGGAGCAUCAGUUUUGACAdTdT	2438
AD-62108.1	GAUGCUCCAGAUCUUCCAGdTdT	1872	1342-1360	CUGGAAGAUCUGGAGCAUCdTdT	2439
AD-62067.1	CAGAUCUUCCAGAAGAAAAdTdT	1873	1349-1367	UUUUCUUCUGGAAGAUCUGdTdT	2440
AD-62073.1	AGAAAAUCAGGCCAGGGAAdTdT	1874	1362-1380	UUCCCUGGCCUGAUUUUCUdTdT	2441
AD-62079.1	GGCCAGGGAAGGUUACCCAdTdT	1875	1371-1389	UCGGUAACCUUCCCUGGCCdTdT	2442
AD-62085.1	GUUACCGAGCAAUAGCAUAdTdT	1876	1382-1400	UAUGCUAUUGCUCGGUAACdTdT	2443
AD-62091.1	AUAGCAUACUCAUCUCUCAdTdT	1877	1393-1411	UGAGAGAUGAGUAUGCUAUdTdT	2444
AD-62097.1	UACUCAUCUCUCAGCCAAAdTdT	1878	1399-1417	UUUGGCUGAGAGAUGAGUAdTdT	2445
AD-62103.1	GCCAAAGUUACCUUUAUAUdTdT	1879	1412-1430	AUAUAAAGGUAACUUUGGCdTdT	2446
AD-62109.1	CCUUUAUAUUGAUUGGACUdTdT	1880	1422-1440	AGUCCAAUCAAUAUAAAGGdTdT	2447
AD-62115.1	GAUUGGACUGAUAACCAUAdTdT	1881	1432-1450	UAUGGUUAUCAGUCCAAUCdTdT	2448
AD-62121.1	CUGAUAACCAUAAGGCUUUdTdT	1882	1439-1457	AAAGCCUUAUGGUUAUCAGdTdT	2449
AD-62127.1	AGGCUUUGCUAGUGGGAGAdTdT	1883	1451-1469	UCUCCCACUAGCAAAGCCUdTdT	2450
AD-62133.1	GUGGGAGAACAUCUGAAUAdTdT	1884	1462-1480	UAUUCAGAUGUUCUCCCACdTdT	2451
AD-62139.1	CAUCUGAAUAUAUUAUGUUAdTdT	1885	1471-1489	UAACAAUAAUAUUCAGAUGdTdT	2452
AD-62145.1	UAUUAUUGUUAACCCCCAAAdTdT	1886	1479-1497	UUUGGGGGUUAACAAUAAUAdTdT	2453
AD-62151.1	CCCAAAAGCCCAUAUAUUGdTdT	1887	1492-1510	CAAUAUAUGGGCUUUUGGGdTdT	2454
AD-62110.1	CCAAAAGCCCAUAUAUUGAdTdT	1888	1493-1511	UCAAUAUAUGGGCUUUUGGdTdT	2455
AD-62116.1	CAAAAGCCCAUAUAUUGACdTdT	1889	1494-1512	GUCAAUAUAUGGGCUUUUGdTdT	2456
AD-62122.1	AAAAGCCCAUAUAUUGACAdTdT	1890	1495-1513	UGUCAAUAUAUGGGCUUUUdTdT	2457
AD-62128.1	AAAGCCCAUAUAUUGACAAdTdT	1891	1496-1514	UUGUCAAUAUAUGGGCUUUdTdT	2458
AD-62134.1	AAGCCCAUAUAUUGACAAAdTdT	1892	1497-1515	UUUGUCAAUAUAUGGGCUUdTdT	2459
AD-62140.1	AGCCCAUAUAUUGACAAAAdTdT	1893	1498-1516	UUUUGUCAAUAUAUGGGCUdTdT	2460
AD-62146.1	GCCCAUAUAUUGACAAAAUdTdT	1894	1499-1517	AUUUUGUCAAUAUAUGGGCdTdT	2461
AD-62152.1	CCCAUAUAUUGACAAAAUAdTdT	1895	1500-1518	UAUUUUGUCAAUAUAUGGGdTdT	2462
AD-62111.1	CCAUAUAUUGACAAAAUAAdTdT	1896	1501-1519	UUAUUUUGUCAAUAUAUGGdTdT	2463
AD-62117.1	CAUAUAUUGACAAAAUAACdTdT	1897	1502-1520	GUUAUUUUGUCAAUAUAUGdTdT	2464

AD-62123.1	AUAUAUUGACAAAAUAACUdTdT	1898	1503-1521	AGUUAUUUUGUCAAUAUAUdTdT	2465
AD-62129.1	UAUAUUGACAAAAUAACUCdTdT	1899	1504-1522	GAGUUAUUUUGUCAAUAUAdTdT	2466
AD-62135.1	AUAUUGACAAAAUAACUCAdTdT	1900	1505-1523	UGAGUUAUUUUGUCAAUAUdTdT	2467
AD-62141.1	UAUUGACAAAAUAACUCACdTdT	1901	1506-1524	GUGAGUUAUUUUGUCAAUAdTdT	2468
AD-62147.1	AUUGACAAAAUAACUCACUdTdT	1902	1507-1525	AGUGAGUUAUUUUGUCAAUdTdT	2469
AD-62153.1	UUGACAAAAUAACUCACUAdTdT	1903	1508-1526	UAGUGAGUUAUUUUGUCAAdTdT	2470
AD-62112.1	UGACAAAAUAACUCACUAUdTdT	1904	1509-1527	AUAGUGAGUUAUUUUGUCAdTdT	2471
AD-62118.1	GACAAAAUAACUCACUAUAdTdT	1905	1510-1528	UAUAGUGAGUUAUUUUGUCdTdT	2472
AD-62124.1	AAAAUAACUCACUAUAAUUdTdT	1906	1513-1531	AAUUAUAGUGAGUUAUUUUdTdT	2473
AD-62130.1	AAAUAACUCACUAUAAUUAdTdT	1907	1514-1532	UAAUUAUAGUGAGUUAUUUdTdT	2474
AD-62136.1	AAUAACUCACUAUAAUUACdTdT	1908	1515-1533	GUAAUUAUAGUGAGUUAUUdTdT	2475
AD-62142.1	AUAACUCACUAUAAUUACUdTdT	1909	1516-1534	AGUAAUUAUAGUGAGUUAUdTdT	2476
AD-62148.1	AACUCACUAUAAUUACCUGdTdT	1910	1518-1536	CAAGUAAUUAUAGUGAGUUdTdT	2477
AD-62154.1	ACUCACUAUAAUUACUUGAdTdT	1911	1519-1537	UCAAGUAAUUAUAGUGAGUdTdT	2478
AD-62113.1	CUCACUAUAAUUACUUGAUdTdT	1912	1520-1538	AUCAAGUAAUUAUAGUGAGdTdT	2479
AD-62119.1	UCACUAUAAUUACUUGAUUdTdT	1913	1521-1539	AAUCAAGUAAUUAUAGUGAdTdT	2480
AD-62125.1	ACUAUAAUUACUUGAUUUUdTdT	1914	1523-1541	AAAAUCAAGUAAUUAUAGUdTdT	2481
AD-62131.1	CUAUAAUUACUUGAUUUUAdTdT	1915	1524-1542	UAAAAUCAAGUAAUUAUAGdTdT	2482
AD-62137.1	UAUAAUUACUUGAUUUUAUdTdT	1916	1525-1543	AUAAAAUCAAGUAAUUAUAdTdT	2483
AD-62143.1	AUAAUUACUUGAUUUUAUCdTdT	1917	1526-1544	GAUAAAAUCAAGUAAUUAUdTdT	2484
AD-62149.1	UAAUUACUUGAUUUUAUCCdTdT	1918	1527-1545	GGAUAAAAUCAAGUAAUUAdTdT	2485
AD-62155.1	AAUUACUUGAUUUUAUCCAdTdT	1919	1528-1546	UGGAUAAAAUCAAGUAAUUdTdT	2486
AD-62114.1	AUUACUUGAUUUUAUCCAAdTdT	1920	1529-1547	UUGGAUAAAAUCAAGUAAUdTdT	2487
AD-62120.1	UUAUCCAAGGGCAAAAUUAdTdT	1921	1540-1558	UAAUUUUGCCCUUGGAUAAdTdT	2488
AD-62126.1	GCAAAAUUAUCCACUUGGGdTdT	1922	1550-1568	CCAAAGUGGAUAAUUUUGCdTdT	2489
AD-62132.1	CACUUUGGCACGAGGGAGAdTdT	1923	1561-1579	UCUCCCUCGUGCCAAAGUGdTdT	2490
AD-62138.1	CGAGGGAGAAAUUUUCAGAdTdT	1924	1571-1589	UCUGAAAAUUUCUCCCUCGdTdT	2491

AD-62144.1	AUUUUCAGAUGCAUCUUAUdTdT	1925	1581-1599	AUAAGAUGCAUCUGAAAAUdTdT	2492
AD-62150.1	GCAUCUUAUCAAAGUAUAAdTdT	1926	1591-1609	UUAUACUUUGAUAAGAUGCdTdT	2493
AD-62156.1	CAAAGUAUAAACAUUCCAGdTdT	1927	1600-1618	CUGGAAUGUUUAUACUUUGdTdT	2494
AD-62162.1	AUUCCAGUAACACAGAACAdTdT	1928	1612-1630	UGUUCUGUGUUACUGGAAUdTdT	2495
AD-62168.1	CACAGAACAUGGUUCCUUCdTdT	1929	1622-1640	GAAGGAACCAUGUUCUGUGdTdT	2496
AD-62174.1	GGUUCCUUCAUCCCGACUUdTdT	1930	1632-1650	AAGUCGGGAUGAAGGAACCdTdT	2497
AD-62180.1	CCCGACUUCUGGUCUAUUAdTdT	1931	1643-1661	UAAUAGACCAGAAGUCGGGdTdT	2498
AD-62186.1	GGUCUAUUACAUCGUCACAdTdT	1932	1653-1671	UGUGACGAUGUAAUAGACCdTdT	2499
AD-62192.1	AUCGUCACAGGAGAACAGAdTdT	1933	1663-1681	UCUGUUCUCCUGUGACGAUdTdT	2500
AD-62198.1	CAGGAGAACAGACAGCAGAdTdT	1934	1670-1688	UCUGCUGUCUGUUCUCCUGdTdT	2501
AD-62157.1	CAGCAGAAUUAGUGUCUGAdTdT	1935	1682-1700	UCAGACACUAAUUCUGCUGdTdT	2502
AD-62163.1	GUGUCUGAUUCAGUCUGGUdTdT	1936	1693-1711	ACCAGACUGAAUCAGACACdTdT	2503
AD-62169.1	CAGUCUGGUUAAAUAUUGAdTdT	1937	1703-1721	UCAAUAUUUAACCAGACUGdTdT	2504
AD-62175.1	GUUAAAUAUUGAAGAAAAAdTdT	1938	1710-1728	UUUUUCUUCAAUAUUUAACdTdT	2505
AD-62181.1	AGAAAAAUGUGGCAACCAGdTdT	1939	1722-1740	CUGGUUGCCACAUUUUUCUdTdT	2506
AD-62187.1	GCAACCAGCUCCCAGGUUCAdTdT	1940	1733-1751	UGAACCUGGAGCUGGUUGCdTdT	2507
AD-62193.1	GCUCCAGGUUCAUCUGUCUdTdT	1941	1740-1758	AGACAGAUGAACCUGGAGCdTdT	2508
AD-62199.1	AUCUAGUCUCCUGAUGCAGAdTdT	1942	1751-1769	UCUGCAUCAGGAGACAGAUdTdT	2509
AD-62158.1	GAUGCAGAUGCAUAUUCUCdTdT	1943	1762-1780	GAGAAUAUGCAUCUGCAUCdTdT	2510
AD-62164.1	GCAUAUUCUCCAGGCCAAAdTdT	1944	1771-1789	UUUGGCCUGGAGAAUAUGCdTdT	2511
AD-62170.1	AGGCCAAACUGUGUCUCUUdTdT	1945	1782-1800	AAGAGACACAGUUUGGCCUdTdT	2512
AD-62176.1	GUGUCUCUUAAUAUGGCAAdTdT	1946	1792-1810	UUGCCAUAUUAAGAGACACdTdT	2513
AD-62182.1	UUAAUAUGGCAACUGGAAUdTdT	1947	1799-1817	AUUCCAGUUGCCAUAUUAAdTdT	2514
AD-62188.1	AACUAGGAAUGGAUUCUCUGGdTdT	1948	1809-1827	CCAGGAAUCCAUUCCAGUUdTdT	2515
AD-62194.1	UUCCUGGGUGGGCAUUAGCAdTdT	1949	1821-1839	UGCUAAUGCCCACCCAGGAAdTdT	2516
AD-62200.1	GGCAUUAGCAGCACUGGGACdTdT	1950	1830-1848	GUCCCACUGCUGCUAAUGCCdTdT	2517
AD-62159.1	AGUGGACAGUCGCUGUGUAUdTdT	1951	1842-1860	AUACACAGCACUGUCCACUdTdT	2518

AD-62165.1	GCUGUGUAUGGAGUCCAAAdTdT	1952	1852-1870	UUUGGACUCCAUACACAGCdTdT	2519
AD-62171.1	AGUCCAAAGAGGAGCCAAAdTdT	1953	1863-1881	UUUGGCUCCUCUUUGGACUdTdT	2520
AD-62177.1	AGAGGAGCCAAAAAGCCCUdTdT	1954	1870-1888	AGGGCUUUUUGGCUCCUCUdTdT	2521
AD-62183.1	AGCCCUUGGAAAGAGAUAUUdTdT	1955	1883-1901	AAUACUCUUUCCAAGGGCUdTdT	2522
AD-62189.1	AAGAGUAUUUCCAAUUCUUAdTdT	1956	1893-1911	UAAGAAUUGAAAUACUCUUdTdT	2523
AD-62195.1	UUUCAAUUCUUAGAGAAGAdTdT	1957	1900-1918	UCUUCUCUAAGAAUUGAAAdTdT	2524
AD-62201.1	GAGAAGAGUGAUCUGGGCUdTdT	1958	1912-1930	AGCCCAGAUCACUCUUCUCdTdT	2525
AD-62160.1	UGAUCUGGGCUGUGGGGCAdTdT	1959	1920-1938	UGCCCCCACAGCCCAGAUCAdTdT	2526
AD-62166.1	GGGGCAGGUGGUGGCCUCAdTdT	1960	1933-1951	UGAGGCCACCACCUGCCCCdTdT	2527
AD-62172.1	GUGGCCUCAACAAUGCCAAdTdT	1961	1943-1961	UUGGCAUUGUUGAGGCCACdTdT	2528
AD-62178.1	CAACAAUGCCAAUGUGUUCdTdT	1962	1950-1968	GAACACAUUGGCAUUGUUGdTdT	2529
AD-62184.1	CAAUGUGUUCCACCUAGCUdTdT	1963	1959-1977	AGCUAGGUGGAACACAUUGdTdT	2530
AD-62190.1	CACCUAGCUGGACUUACCUdTdT	1964	1969-1987	AGGUAAGUCCAGCUAGGUGdTdT	2531
AD-62196.1	GACUUACCUUCCUCACUAAdTdT	1965	1979-1997	UUAGUGAGGAAGGUAAGUCdTdT	2532
AD-62202.1	UCACUAAUGCAAAUGCAGAdTdT	1966	1991-2009	UCUGCAUUUGCAUUAGUGAdTdT	2533
AD-62161.1	AAAUGCAGAUGACUCCCAAdTdT	1967	2001-2019	UUGGGAGUCAUCUGCAUUUdTdT	2534
AD-62167.1	CUCCCAAGAAAAUGAUGAAdTdT	1968	2013-2031	UUCAUCAUUUUCUUGGGAGdTdT	2535
AD-62173.1	CCUUGUAAACAAAUUUCUCAdTdT	1969	2032-2050	UGAGAAUUUCUUUACAAGGdTdT	2536
AD-62179.1	AAUUCUCAGGCCAAGAAGAdTdT	1970	2043-2061	UCUUCUUGGCCUGAGAAUUdTdT	2537
AD-62185.1	CCAAGAAGAACGCUCUGCAAAdTdT	1971	2053-2071	UUUGCAGCGUUCUUCUUGGdTdT	2538
AD-62191.1	CGCUGCAAAAGAAGAUAGAdTdT	1972	2063-2081	UCUAUCUUCUUUUGCAGCGdTdT	2539
AD-62197.1	AAAGAAGAUAGAAGAAAAUAdTdT	1973	2070-2088	UAUUUUCUUCUAUCUUCUUUdTdT	2540
AD-62203.1	AGAAAUAGCUGCUAAAUAUAdTdT	1974	2082-2100	AUAUUUAGCAGCUAUUUCUdTdT	2541
AD-62209.1	GCUGCUAAAUAUAAAACAUUdTdT	1975	2089-2107	AAUGUUUUAUAUUUAGCAGdTdT	2542
AD-62215.1	ACAUUCAGUAGUGAACAAAdTdT	1976	2103-2121	UUUCUUCACUACUGAAUGUdTdT	2543
AD-62221.1	GUAGUGAAGAAAUGUUGUUdTdT	1977	2110-2128	AACAACAUUUCUUCACUACdTdT	2544
AD-62227.1	AAAUGUUGUUACGAUGGAGdTdT	1978	2119-2137	CUCCAUCGUAACAACAUUUdTdT	2545

AD-62233.1	CGAUGGAGCCUGCGUUAAUdTdT	1979	2130-2148	AUUAACGCAGGCUCCAUCGdTdT	2546
AD-62239.1	CGUUAAUAAUGAUGAAACCdTdT	1980	2142-2160	GGUUUCAUCAUUAUUAACGdTdT	2547
AD-62245.1	AUGAUGAAACCUGUGAGCAdTdT	1981	2150-2168	UGCUCACAGGUUUCAUCAUdTdT	2548
AD-62204.1	CUGUGAGCAGCGAGCUGCAdTdT	1982	2160-2178	UGCAGCUCGCUGCUCACAGdTdT	2549
AD-62210.1	CGAGCUGCACGGAUUAGUUdTdT	1983	2170-2188	AACUAAUCCGUGCAGCUCGdTdT	2550
AD-62216.1	GGAUUAGUUUAGGGCCAAGdTdT	1984	2180-2198	CUUGGCCCUAAACUAAUCCdTdT	2551
AD-62222.1	GGGCCAAGAUGCAUCAAAGdTdT	1985	2191-2209	CUUUGAUGCAUCUUGGCCCdTdT	2552
AD-62228.1	CAUCAAAGCUUUUCACUGAAdTdT	1986	2202-2220	UUCAGUGAAAGCUUUUGAUGdTdT	2553
AD-62234.1	GCUUUCACUGAAUGUUGUGdTdT	1987	2209-2227	CACAACAUUCAGUGAAAGCdTdT	2554
AD-62240.1	AAUGUUGUGUCGUCGCAAGdTdT	1988	2219-2237	CUUGCGACGACACAACAUUdTdT	2555
AD-62246.1	CGUCGCAAGCCAGCUCCGUdTdT	1989	2229-2247	ACGGAGCUGGCUUGCGACGdTdT	2556
AD-62205.1	GCUCCGUGCUAAUAUCUCUdTdT	1990	2241-2259	AGAGAUAUUAGCACGGAGCdTdT	2557
AD-62211.1	CUAAUAUCUCUCAUAAAGAdTdT	1991	2249-2267	UCUUUAUGAGAGAUAUUAGdTdT	2558
AD-62217.1	AAAGACAUGCAAUUGGGAAdTdT	1992	2263-2281	UUCCCAAUUGCAUGUCUUUdTdT	2559
AD-62223.1	CAAUUGGGAAGGCUACACAdTdT	1993	2272-2290	UGUGUAGCCUUCCCAAUUGdTdT	2560
AD-62229.1	GCUACACAUGAAGACCCUGdTdT	1994	2283-2301	CAGGGUCUUCAUGUGUAGCdTdT	2561
AD-62235.1	CAUGAAGACCCUGUUACCAdTdT	1995	2289-2307	UGGUAACAGGGUCUUCAUGdTdT	2562
AD-62241.1	UACCAGUAAGCAAGCCAGAdTdT	1996	2303-2321	UCUGGCUUUGCUUACUGGUAdTdT	2563
AD-62247.1	AGCAAGCCAGAAAUUCGGAdTdT	1997	2311-2329	UCCGAAUUUCUGGCUUGCUdTdT	2564
AD-62206.1	AGAAAUUCGGAGUUAUUUUdTdT	1998	2319-2337	AAAAUAACUCCGAAUUUCUdTdT	2565
AD-62212.1	AGUUAUUUUCCAGAAAGCUdTdT	1999	2329-2347	AGCUUUCUGGAAAAUAACUdTdT	2566
AD-62218.1	CAGAAAGCUCGGUUGUGGGAdTdT	2000	2339-2357	UCCCACAACCAGCUUUCUGdTdT	2567
AD-62224.1	GUGGGAAGUUCAUCUUGUUdTdT	2001	2352-2370	AACAAGAUGAACUUCCCACdTdT	2568
AD-62230.1	UCAUCUUGUUCCCAGAAGAdTdT	2002	2361-2379	UCUUCUGGGAACAAGAUGAdTdT	2569
AD-62236.1	CCAGAAGAAAACAGUUGCAdTdT	2003	2372-2390	UGCAACUGUUUUCUUCUGGdTdT	2570
AD-62242.1	CAGUUGCAGUUUGCCCUACdTdT	2004	2383-2401	GUAGGGCAAACUGCAACUGdTdT	2571
AD-62248.1	CAGUUUGCCCUACCUGAUUdTdT	2005	2389-2407	AAUCAGGUAGGGCAAACUGdTdT	2572

AD-62207.1	CCUGAUUCUCUAACCACCUdTdT	2006	2401-2419	AGGUGGUUAGAGAAUCAGGdTdT	2573
AD-62213.1	ACCACCUGGGAAAUUCAAGdTdT	2007	2413-2431	CUUGAAUUUCCCAGGUGGUdTdT	2574
AD-62219.1	GAAAUUCAAGGCGUUGGCAdTdT	2008	2422-2440	UGCCAACGCCUUGAAUUUCdTdT	2575
AD-62225.1	CGUUGGCAUUUCAAACACUdTdT	2009	2433-2451	AGUGUUUGAAAUGCCAACGdTdT	2576
AD-62231.1	CAUUUCAAACACUGGUAUAdTdT	2010	2439-2457	UAUACCAGUGUUUGAAAUGdTdT	2577
AD-62237.1	GUAUAUGUGUUGCUGAUACdTdT	2011	2453-2471	GUAUCAGCAACACAUAUACdTdT	2578
AD-62243.1	UGCUGAUACUGUCAAGGCAdTdT	2012	2463-2481	UGCCUUGACAGUAUCAGCAdTdT	2579
AD-62249.1	CUGUCAAGGCAAAGGUGUUdTdT	2013	2471-2489	AACACCUUUGCCUUGACAGdTdT	2580
AD-62208.1	AGGUGUUCAAAGAUGUCUUdTdT	2014	2483-2501	AAGACAUCUUUGAACACCUdTdT	2581
AD-62214.1	CAAAGAUGUCUUCCUGGAAdTdT	2015	2490-2508	UUCCAGGAAGACAUCUUUGdTdT	2582
AD-62220.1	CUUCCUGGAAAUGAAUAUAdTdT	2016	2499-2517	UAUAUUCAUUUCCAGGAAGdTdT	2583
AD-62226.1	GAAUAUACCAUAUUCUGUUdTdT	2017	2511-2529	AACAGAAUAUGGUAUAUUCdTdT	2584
AD-62232.1	AUAUUCUGUUGUACGAGGAdTdT	2018	2520-2538	UCCUCGUACAACAGAAUAUdTdT	2585
AD-62238.1	CGAGGAGAACAGAUCCAAUdTdT	2019	2533-2551	AUUGGAUCUGUUCUCCUCGdTdT	2586
AD-62244.1	GAACAGAUCCAAUUGAAACdTdT	2020	2539-2557	CUUUCAAUUGGAUCUGUUCdTdT	2587
AD-61874.1	GAAAGGAACUGUUUACAACdTdT	2021	2553-2571	GUUGUAAACAGUUCCUUUCdTdT	2588
AD-61880.1	ACUGUUUACAACUAUAGGAdTdT	2022	2560-2578	UCCUAUAGUUGUAAACAGUdTdT	2589
AD-61886.1	AACUAUAGGACUUCUGGGAdTdT	2023	2569-2587	UCCCAGAAGUCCUAUAGUUdTdT	2590
AD-61892.1	UGGGAUGCAGUUCUGUGUUdTdT	2024	2583-2601	AACACAGAACUGCAUCCCAdTdT	2591
AD-61898.1	GUUCUGUGUUUAAAAUGUCdTdT	2025	2592-2610	AGACAUUUUAACACAGAACdTdT	2592
AD-61904.1	UUAAAAUGUCUGCUGUGGAdTdT	2026	2600-2618	UCCACAGCAGACAUUUUAAdTdT	2593
AD-61910.1	CUGUGGAGGGAAUCUGCACdTdT	2027	2612-2630	GUGCAGAUUCCCUCCACAGdTdT	2594
AD-61916.1	GGAAUCUGCACUUCGGAAAdTdT	2028	2620-2638	UUUCCGAAGUGCAGAUUCCdTdT	2595
AD-61875.1	CGGAAAGCCCACGUCAUUGAdTdT	2029	2633-2651	UCAAUGACGUGGGCUUUCCGdTdT	2596
AD-61881.1	CCAGUCAUUGAUCAUCAGGdTdT	2030	2641-2659	CCUGAUGAUCAAUGACUGGdTdT	2597
AD-61887.1	CAUCAGGGCACACAAAGUCCUdTdT	2031	2653-2671	AGGACUUUGUGUGCCCUGAUGdTdT	2598
AD-61893.1	GGCACACAAAGUCCUCCAAAUdTdT	2032	2659-2677	AUUUGGAGGACUUUGUGUGCCdTdT	2599

AD-61899.1	CAAAUGUGUGCGCCAGAAAdTdT	2033	2673-2691	UUUCUGGCGCACACAUUUGdTdT	2600
AD-61905.1	GCGCCAGAAAGUAGAGGGCdTdT	2034	2682-2700	GCCCUCUACUUUCUGGCGCdTdT	2601
AD-61911.1	AGUAGAGGGCUCCUCCAGUdTdT	2035	2691-2709	ACUGGAGGAGCCCUCUACUdTdT	2602
AD-61917.1	CCUCCAGUCACUUGGUGACdTdT	2036	2702-2720	GUCACCAAGUGACUGGAGGdTdT	2603
AD-61876.1	UCACUUGGUGACAUUCACUdTdT	2037	2709-2727	AGUGAAUGUCACCAAGUGAdTdT	2604
AD-61882.1	CAUUCACUGUGCUUCCUCUdTdT	2038	2720-2738	AGAGGAAGCACAGUGAAUGdTdT	2605
AD-61888.1	GGAAAUUGGCCUUCACAACdTdT	2039	2739-2757	GUUGUGAAGGCCAAUUUCCdTdT	2606
AD-61894.1	CUUCACAACAUCAAUUUUUdTdT	2040	2749-2767	AAAAAUUGAUGUUGUGAAGdTdT	2607
AD-61900.1	AAUUUUUUCACUGGAGACUdTdT	2041	2761-2779	AAGUCUCCAGUGAAAAAUUdTdT	2608
AD-61906.1	CUGGAGACUUUGGUUUGGAAdTdT	2042	2770-2788	UUCCAAACCAAGUCUCCAGdTdT	2609
AD-61912.1	GGUUUGGAAAAGAAAUCUUdTdT	2043	2780-2798	AAGAUUUCUUUUCCAAACCdTdT	2610
AD-61918.1	AAUCUUAGUAAAAACAUUAdTdT	2044	2793-2811	UAAUGUUUUUACUAAGAUUdTdT	2611
AD-61877.1	AAAAACAUUACGAGUGGUGdTdT	2045	2802-2820	CACCACUCGUAAUGUUUUUdTdT	2612
AD-61883.1	GAGUGGUGCCAGAAGGUGUdTdT	2046	2813-2831	ACACCUUCUGGCACCACUCdTdT	2613
AD-61889.1	AGAAGGUGUCAAAAGGGAAdTdT	2047	2823-2841	UUCCCUUUUGACACCUUCUdTdT	2614
AD-61895.1	UGUCAAAAGGGAAAGCUAUdTdT	2048	2829-2847	AUAGCUUUCCCUUUUGACAdTdT	2615
AD-61901.1	GCUAUUCUGGUGUUACUUUdTdT	2049	2843-2861	AAAGUAACACCAGAAUAGCdTdT	2616
AD-61907.1	GUGUUACUUUGGAUCCUAGdTdT	2050	2852-2870	CUAGGAUCCAAAGUAACACdTdT	2617
AD-61913.1	GGAUCCUAGGGGUAUUUAUdTdT	2051	2862-2880	AUAAAUACCCCUAGGAUCCdTdT	2618
AD-61919.1	GGUAUUUAUUGGUACCAUUdTdT	2052	2872-2890	UAAUGGUACCAUAAAUACCdTdT	2619
AD-61878.1	GUACCAUUAGCAGACGAAAdTdT	2053	2882-2900	UUUCGUCUGCUAAUGGUACdTdT	2620
AD-61884.1	CAGACGAAAGGAGUUCCCAdTdT	2054	2892-2910	UGGGAACUCCUUUCGUCUGdTdT	2621
AD-61890.1	AGGAGUUCCCAUACAGGAUdTdT	2055	2900-2918	AUCCUGUAUGGGAACUCCUdTdT	2622
AD-61896.1	CAUACAGGAUACCCUUAGAdTdT	2056	2909-2927	UCUAAGGGUAUCCUGUAUGdTdT	2623
AD-61902.1	CUUAGAUUUGGUCCCCAAAdTdT	2057	2922-2940	UUUGGGGACCAAAUCUAAGdTdT	2624
AD-61908.1	UCCCCAAAACAGAAAUCAAdTdT	2058	2933-2951	UUGAUUUCUGUUUUGGGGAdTdT	2625
AD-61914.1	ACAGAAAUCAAAAGGAUUUdTdT	2059	2941-2959	AAAUCCUUUUGAUUUCUGUdTdT	2626

AD-61920.1	AAAGGAUUUUUGAGUGUGAAAdTdT	2060	2951-2969	UUUACACUCAAAAUCCUUUdTdT	2627
AD-61879.1	AGUGUUAAAAGCACUGCUUGdTdT	2061	2962-2980	CAAGCAGUGCUUUUUACACUdTdT	2628
AD-61885.1	AAGGACUGCUUGUAGGUGAdTdT	2062	2969-2987	UCACCUACAAGCAGUCCUUdTdT	2629
AD-61891.1	GUAGGUGACAUCUUGUCUGdTdT	2063	2980-2998	CAGACAAGAUCUCACCUACdTdT	2630
AD-61897.1	AUCUUGUCUCGCAGUUCUAAdTdT	2064	2989-3007	UUAGAACUGCAGACAAGAUdTdT	2631
AD-61903.1	GUUCUAAGUCAGGAAGGCAdTdT	2065	3001-3019	UGCCUUCCUGACUUAGAACdTdT	2632
AD-61909.1	GAAGGCAUCAAUAUCCCUAAdTdT	2066	3013-3031	UUAGGAUAUUGAUGCCUUCdTdT	2633
AD-61915.1	UCAAUAUCCUAACCCACCUdTdT	2067	3020-3038	AGGUGGGUUAGGAUAUUGAdTdT	2634
AD-61921.1	CCACCUCCCCAAAGGGAGUdTdT	2068	3033-3051	ACUCCUUUUGGGGGAGGUGGdTdT	2635
AD-61927.1	CCCCAAAGGGAGUGCAGAGdTdT	2069	3039-3057	CUCUGCACUCCCUUUGGGGdTdT	2636
AD-61933.1	GUGCAGAGGCGGAGCUGAUdTdT	2070	3050-3068	AUCAGCUCCGCCUCUGCACdTdT	2637
AD-61939.1	GGAGCUGAUGAGCGUUGUCdTdT	2071	3060-3078	GACAACGCUCAUCAGCUCCdTdT	2638
AD-61945.1	CGUUGUCCCAGUAUUCUAUdTdT	2072	3072-3090	AUAGAAUACUGGGACAACGdTdT	2639
AD-61951.1	CCAGUAUUCUAUGUUUUUCdTdT	2073	3079-3097	GAAAAACAUAGAAUACUGGdTdT	2640
AD-61957.1	GUUUUUCACUACCUGGAAAdTdT	2074	3091-3109	UUUCCAGGUAGUGAAAAACdTdT	2641
AD-61963.1	CCUGGAAACAGGAAAUCAUdTdT	2075	3102-3120	AUGAUUUCCUGUUUCCAGGdTdT	2642
AD-61922.1	GGAACAUUUUUUCAUUCUGAdTdT	2076	3122-3140	UCAGAAUGAAAAAAUGUUCCdTdT	2643
AD-61928.1	CAUUCUGACCCAUUAAUUGdTdT	2077	3133-3151	CAAUUAAUGGGUCAGAAUGdTdT	2644
AD-61934.1	CCAUUAAUUGAAAAGCAGAdTdT	2078	3142-3160	UCUGCUUUUUCAAUUAAUGGdTdT	2645
AD-61940.1	AAAGCAGAAAACUGAAGAAAdTdT	2079	3153-3171	UUUCUUCAGUUUCUGCUUUdTdT	2646
AD-61946.1	AACUGAAGAAAAAAAUUAAAdTdT	2080	3161-3179	UUUAAUUUUUCUUCAGUUdTdT	2647
AD-61952.1	AAAAAAUUAAAAAGAAGGGAdTdT	2081	3169-3187	UCCCUUCUUUUUAAUUUUUdTdT	2648
AD-61958.1	AGGGAUGUUUGAGCAUUAUGdTdT	2082	3183-3201	CAUAAUGCUCAACAUCCCUdTdT	2649
AD-61964.1	GAGCAUUAUGUCCUACAGAdTdT	2083	3192-3210	UCUGUAGGACAUAAUGCUCdTdT	2650
AD-61923.1	UGUCCUACAGAAAUGCUGAdTdT	2084	3200-3218	UCAGCAUUUCUGUAGGACAdTdT	2651
AD-61929.1	AAUGCUGACUACUCUUACAdTdT	2085	3211-3229	UGUAAGAGUAGUCAGCAUUdTdT	2652
AD-61935.1	UACUCUUACAGUGUGUGGAdTdT	2086	3220-3238	UCCACACACUGUAAGAGUAdTdT	2653

AD-61941.1	AGUGUGUGGAAGGGUGGAAdTdT	2087	3229-3247	UUCCACCCUUCCACACACUdTdT	2654
AD-61947.1	GGGUGGAAGUGGCUAGCACUdTdT	2088	3240-3258	AGUGCUAGCACUUCCACCCdTdT	2655
AD-61953.1	GCUAGCACUUGGGUUAACACdTdT	2089	3250-3268	CUGUUAACCAAGUGCUAGCdTdT	2656
AD-61959.1	GGUUAACAGCUUUUGCUUUUdTdT	2090	3260-3278	AAAGCAAAAGCUGUUAACCdTdT	2657
AD-61965.1	UGCUUUUAAGAGUACUUGGAdTdT	2091	3273-3291	UCCAAGUACUCUUAAAGCAdTdT	2658
AD-61924.1	GUACUUGGACAAGUAAAUAdTdT	2092	3283-3301	UAUUUACUUGUCCAAGUACdTdT	2659
AD-61930.1	CAAGUAAAUAAAUACGUAGdTdT	2093	3292-3310	CUACGUAUUUAUUUACUUGdTdT	2660
AD-61936.1	AUAAAUACGUAGAGCAGAAdTdT	2094	3299-3317	UUCUGCUCUACGUAUUUAUdTdT	2661
AD-61942.1	GAGCAGAACCAAAAUUCAAdTdT	2095	3310-3328	UUGAAUUUUGGUUCUGCUCdTdT	2662
AD-61948.1	AAUUCAAUUUGUAAUUCUUdTdT	2096	3322-3340	AAGAAUUACAAAUUGAAUUdTdT	2663
AD-61954.1	GUAAUUCUUUAUUGUGGCUdTdT	2097	3332-3350	AGCCACAAUAAAGAAUUACdTdT	2664
AD-61960.1	AUUGUGGCUAGUUGAGAAUdTdT	2098	3342-3360	AUUCUCAACUAGCCACAAUdTdT	2665
AD-61966.1	CUAGUUGAGAAUUAUCAAUdTdT	2099	3349-3367	AUUGAUAAUUCUCAACUAGdTdT	2666
AD-61925.1	UUAUCAAUUAGAUAAUGGAdTdT	2100	3360-3378	UCCAUUAUCUAAUUGAUAAdTdT	2667
AD-61931.1	AAUGGAUCUUUUCAAGGAAAdTdT	2101	3373-3391	UUUCCUUGAAAGAUCCAUUdTdT	2668
AD-61937.1	CUUUCAAGGAAAAUUCACAdTdT	2102	3380-3398	UGUGAAUUUUCCUUGAAAGdTdT	2669
AD-61943.1	AAUUCACAGUAUCAACCAAdTdT	2103	3391-3409	UUGGUUGAUACUGUGAAUUdTdT	2670
AD-61949.1	GUAUCAACCAAUAAAAUUAdTdT	2104	3399-3417	UAAUUUUAUUGGUUGAUACdTdT	2671
AD-61955.1	AAAAUUACAGGGUACCUUGdTdT	2105	3411-3429	CAAGGUACCCUGUAAUUUUdTdT	2672
AD-61961.1	AGGGUACCUUGCCUGUUGAdTdT	2106	3419-3437	UCAACAGGCAAGGUACCCUdTdT	2673
AD-61967.1	GUUGAAGCCCGAGAGAACAdTdT	2107	3433-3451	UGUUCUCUCGGGCUUCAACdTdT	2674
AD-61926.1	CCGAGAGAACACGCUUAUAUdTdT	2108	3441-3459	AUAUAAGCUGUUCUCUCGGdTdT	2675
AD-61932.1	GCUUAUAUCUUACAGCCUUdTdT	2109	3452-3470	AAGGCUGUAAGAUAUAAGCdTdT	2676
AD-61938.1	CUUACAGCCUUUACUGUGAdTdT	2110	3460-3478	UCACAGUAAAGGCUGUAAGdTdT	2677
AD-61944.1	GAAUUACGAAAGGCUUUCGAdTdT	2111	3482-3500	UCGAAAGCCUUUCUAAUUCdTdT	2678
AD-61950.1	GGCUUUCGAUAUAUCGCCCdTdT	2112	3492-3510	GGGGCAUAUAUCGAAAGCCdTdT	2679
AD-61956.1	GAUAUAUCGCCCCCUGGUGAdTdT	2113	3499-3517	UCACCAGGGGGCAUAUAUCdTdT	2680

AD-61962.1	GGUGAAAAUCGACACAGCUdTdT	2114	3513-3531	AGCUGUGUCGAUUUUCACCdTdT	2681
AD-61968.1	CGACACAGCUCUAAUUAAAAdTdT	2115	3522-3540	UUUAAUUAGAGCUGUGUCGdTdT	2682
AD-61974.1	GCUCUAAUUAAAGCUGACAdTdT	2116	3529-3547	UGUCAGCUUUAAUUAGAGCdTdT	2683
AD-61980.1	CUGACAACUUUUCUGCUUGAdTdT	2117	3542-3560	UCAAGCAGAAAGUUGUCAGdTdT	2684
AD-61986.1	CUUUCUGCUUGAAAAUACAdTdT	2118	3549-3567	UGUAUUUUCAAGCAGAAAGdTdT	2685
AD-61992.1	AAAAUACACUGCCACGCCCAdTdT	2119	3560-3578	UGGGCUGGCAGUGUAUUUUdTdT	2686
AD-61998.1	AGCCCACAGACACCUUUUACAdTdT	2120	3573-3591	UGUAAAAGGUGCUCUGGGCUdTdT	2687
AD-62004.1	GCACCUUUUACAUUGGCCAUdTdT	2121	3581-3599	AUGGCCAAUGUAAAAGGUGCdTdT	2688
AD-62010.1	ACAUUGGCCAUUUCUGCGUdTdT	2122	3589-3607	ACGCAGAAAUGGCCAAUGUdTdT	2689
AD-61969.1	CUGCGUAUGCUCUUUCCCUdTdT	2123	3602-3620	AGGGAAAGAGCAUACGCACdTdT	2690
AD-61975.1	CUUUCCCUGGGAGAUAAAAdTdT	2124	3613-3631	UUUUAUCUCCCAGGGAAAGdTdT	2691
AD-61981.1	GAGAUAAAACUCACCCACAdTdT	2125	3623-3641	UGUGGGUGAGUUUUAUCUCdTdT	2692
AD-61987.1	ACUCACCCACAGUUUCGUUdTdT	2126	3631-3649	AACGAAACUGUGGGUGAGUdTdT	2693
AD-61993.1	CAGUUUCGUUCAAUUGUUUUdTdT	2127	3640-3658	AAACAAUUGAACGAAACUGdTdT	2694
AD-61999.1	CAAUUGUUUCAGCUUUGAAdTdT	2128	3650-3668	UUCAAAGCUGAAACAAUUGdTdT	2695
AD-62005.1	CUUUGAAGAGAGAAGCUUUUdTdT	2129	3662-3680	AAAGCUUCUCUCUUCAAAGdTdT	2696
AD-62011.1	GAGAGAAGCUUUUGGUUAAAdTdT	2130	3669-3687	UUUAACCAAAGCUUCUCUCdTdT	2697
AD-61970.1	GUUAAAGGUAAUCCACACCAdTdT	2131	3682-3700	UGGGUGGAUUACCUUUAACdTdT	2698
AD-61976.1	AAUCCACACCCAUUUAUCGUUdTdT	2132	3691-3709	AACGAUAAAUGGGUGGAUUdTdT	2699
AD-61982.1	CAUUUAUCGUUUUUGGAAAdTdT	2133	3699-3717	UUUCCAAAAACGAUAAAUGdTdT	2700
AD-61988.1	UUUGGAAACACAAUCUUCAdTdT	2134	3710-3728	UGAAGAUUGUGUCUUUCCAAAdTdT	2701
AD-61994.1	AAUCUUCAGCAUAAAGACAdTdT	2135	3721-3739	UGUCUUUAUGCUGAAGAUUdTdT	2702
AD-62006.1	CUCUGUACCUAACACUGGUdTdT	2136	3741-3759	ACCAGUGUUAGGUACAGAGdTdT	2703
AD-62012.1	ACACUGGUACGGCACGUAUdTdT	2137	3752-3770	AUACGUGCCGUACCAGUGUdTdT	2704
AD-61971.1	GGCACGUAUGGUAGAAACAdTdT	2138	3762-3780	UGUUUCUACCAUACGUGCCdTdT	2705
AD-61977.1	GGUAGAAACAACUGCCUAUdTdT	2139	3771-3789	AUAGGCAGUUGUUUCUACCdTdT	2706
AD-61983.1	CAACUGCCUAUGCUUUACUdTdT	2140	3779-3797	AGUAAAGCAUAGGCAGUUGdTdT	2707

AD-61989.1	CUUUACUCACCAGUCUGAAdTdT	2141	3791-3809	UUCAGACUGGUGAGUAAAGdTdT	2708
AD-61995.1	GUCUGAACUUGAAAGAUAUdTdT	2142	3803-3821	AUAUCUUUCAAGUUCAGACdTdT	2709
AD-62001.1	ACUUGAAAGAUAUAAUUAdTdT	2143	3809-3827	UAAUUUAUAUCUUUCAAGUdTdT	2710
AD-62007.1	UAUAAAUUAUGUUAACCCAdTdT	2144	3819-3837	UGGGUUAACAUAAUUUAUAdTdT	2711
AD-62013.1	GUUAACCCAGUCAUCAAAUdTdT	2145	3829-3847	AUUUGAUGACUGGGUUAACdTdT	2712
AD-61972.1	UCAUCAAAUGGCUAUCAGAdTdT	2146	3839-3857	UCUGAUAGCCAUUUGAUGAdTdT	2713
AD-61978.1	UAUCAGAAGAGCAGAGGUAdTdT	2147	3851-3869	UACCUCUGCUCUUCUGAUAdTdT	2714
AD-61984.1	AGAGGUAUGGAGUGGCUUUdTdT	2148	3863-3881	AAGCCACCUCCAUACCUCUdTdT	2715
AD-61990.1	GAGGUGGCUUUUAUUCAACdTdT	2149	3872-3890	GUUGAAUAAAAGCCACCUCdTdT	2716
AD-61996.1	UAUUCAACCCAGGACACAAdTdT	2150	3883-3901	UUGUGUCCUGGGUUGAAUAdTdT	2717
AD-62002.1	AGGACACAAUCAAUGCCAUdTdT	2151	3893-3911	AUGGCAUUGAUUGUGUCCUdTdT	2718
AD-62008.1	CAAUCAAUGCCAUUGAGGGdTdT	2152	3899-3917	CCCUCAAUGGCAUUGAUUGdTdT	2719
AD-62014.1	CAUUGAGGGCCUGACGGAAdTdT	2153	3909-3927	UUCCGUCAGGCCCUCAAUGdTdT	2720
AD-61973.1	ACGGAAUAUUCACUCCUGGdTdT	2154	3922-3940	CCAGGAGUGAAUAUUCCGUdTdT	2721
AD-61979.1	UUCACUCCUGGUUAAACAAdTdT	2155	3930-3948	UUGUUUAAACCAGGAGUGAAdTdT	2722
AD-61985.1	GGUUAAACAACUCCGCUUGdTdT	2156	3939-3957	CAAGCGGAGUUGUUUAACCdTdT	2723
AD-61991.1	CCGCUUGAGUAUGGACAUCdTdT	2157	3951-3969	GAUGUCCAUACUCAAGCGGdTdT	2724
AD-61997.1	GGACAUCGAUGUUUCUUACdTdT	2158	3963-3981	GUAAGAAACAUCGAUGUCCdTdT	2725
AD-62003.1	CGAUGUUUUCUUACAAGCAUdTdT	2159	3969-3987	AUGCUUGUAAGAAACAUCGdTdT	2726
AD-62009.1	CAAGCAUAAAGGUGCCUUAdTdT	2160	3981-3999	UAAGGCACCUUUAUGCUUGdTdT	2727
AD-62056.1	GUGCCUUACAUAAUUAUAAdTdT	2161	3992-4010	UUAUAAUUAUGUAAGGCACdTdT	2728
AD-62015.1	ACAUAAUUAUAAAAUGACAdTdT	2162	3999-4017	UGUCAUUUUAUAAUUAUGUdTdT	2729
AD-62021.1	AAAAUGACAGACAAGAAUUdTdT	2163	4009-4027	AAUUCUUGUCUGUCAUUUUdTdT	2730
AD-62027.1	CAAGAAUUUCCUUGGGAGGdTdT	2164	4020-4038	CCUCCCAAGGAAAUUCUUGdTdT	2731
AD-62033.1	CCUUGGGAGGCCAGUAGAGdTdT	2165	4029-4047	CUCUACUGGCCUCCCAAGGdTdT	2732
AD-62039.1	AGUAGAGGUGCUUCUCAAUdTdT	2166	4041-4059	AUUGAGAAGCACCUCUACUdTdT	2733
AD-62045.1	CUUCUCAAUGAUGACCUCAdTdT	2167	4051-4069	UGAGGUCAUCAUUGAGAAGdTdT	2734

AD-62051.1	UGACCUCAUUGUCAGUACAdTdT	2168	4062-4080	UGUACUGACAAUGAGGUCAdTdT	2735
AD-62057.1	GUCAGUACAGGAUUUGGCAdTdT	2169	4072-4090	UGCCAAAUCCUGUACUGACdTdT	2736
AD-62016.1	AGGAUUUGGCAGUGGCUUGdTdT	2170	4080-4098	CAAGCCACUGCCAAAUCCUdTdT	2737
AD-62022.1	UGGCUUGGCUACAGUACAUdTdT	2171	4092-4110	AUGUACUGUAGCCAAGCCAdTdT	2738
AD-62028.1	GCUACAGUACAUGUAACAAdTdT	2172	4099-4117	UUGUUACAUGUACUGUAGCdTdT	2739
AD-62034.1	AACAACUGUAGUUCACAAAdTdT	2173	4113-4131	UUUGUGAACUACAGUUGUUdTdT	2740
AD-62040.1	GUAGUUCACAAAACCAGUAdTdT	2174	4120-4138	UACUGGUUUUGUGAACUACdTdT	2741
AD-62046.1	AAACCAGUACCUCUGAGGAdTdT	2175	4130-4148	UCCUCAGAGGUACUGGUUUdTdT	2742
AD-62052.1	UGAGGAAGUUUGCAGCUUUdTdT	2176	4143-4161	AAAGCUGCAAACUUCCUCAdTdT	2743
AD-62058.1	UGCAGCUUUUAUUUUGAAAAdTdT	2177	4153-4171	UUUUCAAAUAAAAGCUGCAdTdT	2744
AD-62017.1	AUUUGAAAAUCCGAUACUCAdTdT	2178	4163-4181	UGAGUAUCCGAUUUUCAAAUdTdT	2745
AD-62023.1	CGAUACUCAGGAUAUUUGAAdTdT	2179	4173-4191	UUCAAAUAUCCUGAGUAUCGdTdT	2746
AD-62029.1	GGAUAUUGAAGCAUCCCACdTdT	2180	4182-4200	GUGGGAUGCUUCAAUAUCCdTdT	2747
AD-62035.1	GAAGCAUCCCACUACAGAGdTdT	2181	4189-4207	CUCUGUAGUGGGAUGCUUCdTdT	2748
AD-62041.1	ACUACAGAGGCUACGGAAAdTdT	2182	4199-4217	UUUCCGUAGCCUCUGUAGUdTdT	2749
AD-62047.1	CGGAAACUCUGAUUACAAAdTdT	2183	4212-4230	UUUGUAAUCAGAGUUUCCGdTdT	2750
AD-62053.1	UGAUUACAAACGCAUAGUAdTdT	2184	4221-4239	UACUAUGCGUUUGUAAUCAdTdT	2751
AD-62059.1	GCAUAGUAGCAUGUGCCAGdTdT	2185	4232-4250	CUGGCACAUGCUACUAUGCdTdT	2752
AD-62018.1	GCAUGUGCCAGCUACAAGCdTdT	2186	4240-4258	GCUUGUAGCUGGGCACAUGCdTdT	2753
AD-62024.1	CUACAAGCCCAGCAGGGAAdTdT	2187	4251-4269	UUCCCUGCUGGGCUUGUAGdTdT	2754
AD-62030.1	CAGCAGGGAAGAAUCAUCAdTdT	2188	4260-4278	UGAUCAUUCUUCCCUGCUGdTdT	2755
AD-62036.1	GAAUCAUCAUCUGGAUCCUdTdT	2189	4270-4288	AGGAUCCAGAUGAUGAUUCdTdT	2756
AD-62042.1	GAUCCUCUCAUGCCGGUGAUdTdT	2190	4283-4301	AUCACCGCAUGAGAGGAUCdTdT	2757
AD-62048.1	CUCAUGCCGGUGAUGGACAUdTdT	2191	4289-4307	AUGUCCAUCACCGCAUGAGdTdT	2758
AD-62054.1	GAUGGACAUCUCCUUGCCUdTdT	2192	4299-4317	AGGCAAGGAGAUGUCCAUCdTdT	2759
AD-62060.1	CUUGCCUACUGGAAUCACGUdTdT	2193	4311-4329	ACUGAUUCCAGUAGGCAAGdTdT	2760
AD-62019.1	GAAUCAGUGCAAAUGAAGAdTdT	2194	4322-4340	UCUUCAUUUGCACUGAUUCdTdT	2761

AD-62925.1	AAAUGAAGAAGACUUAAAAdTdT	2195	4332-4350	UUUUAAGUCUUCUUCAUUUdTdT	2762
AD-62031.1	GAAGACUUAAAAGCCCUUGdTdT	2196	4339-4357	CAAGGGCUUUUAAGUCUUCdTdT	2763
AD-62037.1	CCUUGUGGAAGGGGUGGAUdTdT	2197	4353-4371	AUCCACCCCUUCCACAAGGdTdT	2764
AD-62043.1	GAAGGGGUGGAUCAACUAUdTdT	2198	4360-4378	AUAGUUGAUCCACCCCUUCdTdT	2765
AD-62049.1	AUCAACUAUUCACUGAUUAdTdT	2199	4370-4388	UAAUCAGUGAAUAGUUGAUdTdT	2766
AD-62055.1	CACUGAUUACCAAAUCAAAdTdT	2200	4380-4398	UUUGAUUUGGUAAUCAGUGdTdT	2767
AD-62061.1	AUCAAAGAUGGACAUGUUAdTdT	2201	4393-4411	UAACAUGUCCAUCUUUGAUdTdT	2768
AD-62020.1	GGACAUGUUAUUCUGCAACdTdT	2202	4402-4420	GUUGCAGAAUAACAUGUCCdTdT	2769
AD-62026.1	UCUGCAACUGAAUUCGAUUdTdT	2203	4413-4431	AAUCGAAUUCAGUUGCAGAdTdT	2770
AD-62032.1	GAAUUCGAUUCCCCUCCAGUdTdT	2204	4422-4440	ACUGGAGGGGAAUCGAAUUCdTdT	2771
AD-62038.1	CCCUCCAGUGAUUUCCUUUdTdT	2205	4432-4450	AAAGGAAAUCACUGGAGGGdTdT	2772
AD-62044.1	GAUUUCCUUUGUGUACGAUdTdT	2206	4441-4459	AUCGUACACAAAGGAAAUCdTdT	2773
AD-62050.1	GUACGAUUCCGGAUAUUUGdTdT	2207	4453-4471	CAAAUAUCCGGAAUCGUACdTdT	2774
AD-62320.1	CGGAUAUUUGAACUCUUUGdTdT	2208	4462-4480	CAAAGAGUUCAAAUAUCCGdTdT	2775
AD-62326.1	ACUCUUUGAAGUUGGGGUUdTdT	2209	4473-4491	AAACCCCAACUUCAAAGAGdTdT	2776
AD-62332.1	AGUUGGGGUUUCUCAGUCCUdTdT	2210	4482-4500	AGGACUGAGAAACCCCAACUdTdT	2777
AD-62338.1	UUCUCAGUCCUGCCACUUUdTdT	2211	4490-4508	AAAGUGGCAGGACUGAGAAdTdT	2778
AD-62344.1	CACUUUCACAGUGUACGAAdTdT	2212	4503-4521	UUCGUACACUGUGAAAGUGdTdT	2779
AD-62350.1	CACAGUGUACGAAUACCACdTdT	2213	4509-4527	GUGGUAUUCGUACACUGUGdTdT	2780
AD-62356.1	ACCACAGACCAGAUAAACAdTdT	2214	4523-4541	UGUUUAUCUGGUCUGUGGUdTdT	2781
AD-62362.1	CCAGAUAAACAGUGUACCAdTdT	2215	4531-4549	UGGUACACUGUUUAUCUGGdTdT	2782
AD-62321.1	CAGUGUACCAUGUUUUAUAdTdT	2216	4540-4558	UAUAAAACAUGGUACACUGdTdT	2783
AD-62327.1	GUUUUAUAGCACUUCCAAUdTdT	2217	4551-4569	AUUGGAAGUGCUAUAAAACdTdT	2784
AD-62333.1	CUUCCAAUAUCAAAAUUCAdTdT	2218	4562-4580	UGAAUUUUGAUAUUGGAAGdTdT	2785
AD-62339.1	AUCAAAAUUCAGAAAGUCUdTdT	2219	4570-4588	AGACUUUCUGAAUUUUGAUdTdT	2786
AD-62345.1	GAAAGUCUGUGAAGGAGCCdTdT	2220	4581-4599	GGCUCCUUCACAGACUUUCdTdT	2787
AD-62351.1	GAAGGAGCCGCGUGCAAGUdTdT	2221	4591-4609	ACUUGCACGCGGCUCCUUCdTdT	2788

AD-62357.1	CGUGCAAGUGUGUAGAAGCdTdT	2222	4601-4619	GCUUCUACACACUUGCACGdTdT	2789
AD-62363.1	GUAGAAGCUGAUUGUGGGCdTdT	2223	4612-4630	GCCCACAAUCAGCUUCUACdTdT	2790
AD-62322.1	CUGAUUGUGGGCAAAUGCAdTdT	2224	4619-4637	UGCAUUUGCCCACAAUCAGdTdT	2791
AD-62328.1	GCAAAUGCACGGAAGAAUUGdTdT	2225	4629-4647	CAAUUCUUCCGUGCAUUUGCdTdT	2792
AD-62334.1	GAAGAAUUGGAUCUGACAAdTdT	2226	4639-4657	UUGUCAGAUCCAAUUCUUCdTdT	2793
AD-62340.1	CUGACAAUCUCUGCAGAGAdTdT	2227	4651-4669	UCUCUGCAGAGAUUGUCAGdTdT	2794
AD-62346.1	GCAGAGACAAGAAAACAAAdTdT	2228	4663-4681	UUUGUUUUCUUGUCUCUGCdTdT	2795
AD-62352.1	CAAGAAAACAAACAGCAUGdTdT	2229	4670-4688	CAUGCUGUUUGUUUUCUUGdTdT	2796
AD-62358.1	ACAGCAUGUAAACCAGAGAdTdT	2230	4681-4699	UCUCUGGUUUACAUGCUGUdTdT	2797
AD-62364.1	CCAGAGAUUGCAUAUGCUUdTdT	2231	4693-4711	AAGCAUAUGCAAUCUCUGGdTdT	2798
AD-62323.1	GCAUAUGCUUAUAAAGUUAdTdT	2232	4702-4720	UAACUUUAUAAGCAUAUGCdTdT	2799
AD-62329.1	UUAUAAAGUUAGCAUCACAdTdT	2233	4710-4728	UGUGAUGCUAACUUUAUAAdTdT	2800
AD-62335.1	CAUCACAUCCAUCACUGUAdTdT	2234	4722-4740	UACAGUGAUGGAUGUGAUGdTdT	2801
AD-62341.1	UCACUGUAGAAAAUGUUUUdTdT	2235	4733-4751	AAAACAUUUUUCUACAGUGAdTdT	2802
AD-62347.1	AGAAAAUGUUUUUGUCAAGdTdT	2236	4740-4758	CUUGACAAAAAACAUUUUCUdTdT	2803
AD-62353.1	UUUGUCAAGUACAAGGCAAdTdT	2237	4750-4768	UUGCCUUGUACUUGACAAAdTdT	2804
AD-62359.1	AGGCAACCCUUCUGGAUAUdTdT	2238	4763-4781	AUAUCCAGAAGGGUUGCCUdTdT	2805
AD-62365.1	CCUUCUGGAUAUCUACAAAdTdT	2239	4770-4788	UUUGUAGAUAUCCAGAAGGdTdT	2806
AD-62324.1	UAUCUACAAAACUGGGGAAdTdT	2240	4779-4797	UUCCCCAGUUUUGUAGAUAdTdT	2807
AD-62330.1	CUGGGGAAGCUGUUGCUGAdTdT	2241	4790-4808	UCAGCAACAGCUUCCCCAGdTdT	2808
AD-62336.1	CUGUUGCUGACAAAGACUCdTdT	2242	4799-4817	GAGUCUUUCUCAGCAACAGdTdT	2809
AD-62342.1	GACUCUGACAUUACCUUCAdTdT	2243	4813-4831	UGAAGGUAAUCUCAGAGUCdTdT	2810
AD-62348.1	GAGAUUACCUUCAUUAAAAdTdT	2244	4819-4837	UUUUAAUGAAGGUAAUCUCdTdT	2811
AD-62354.1	AUUAAAAAGGUAACCUGUAdTdT	2245	4831-4849	UACAGGUUACCUUUUUAAUdTdT	2812
AD-62360.1	UAACCUGUACUAACGCUGAdTdT	2246	4841-4859	UCAGCGUUAGUACAGGUUAdTdT	2813
AD-62366.1	CUAACGCUGAGCUGGUAAAdTdT	2247	4850-4868	UUUACCAGCUCAGCGUUAGdTdT	2814
AD-62325.1	GGUAAAAGGAACACAGUACdTdT	2248	4863-4881	GUACUGUCUUCCUUUUACCdTdT	2815

AD-62331.11	GAAGACAGUACUUAAUUAUdTdT	2249	4871-4889	AUAAUUAAGUACUGUCUUCdTdT	2816
AD-62337.1	CUUAAUUAUGGGUAAAGAAdTdT	2250	4881-4899	UUCUUUACCCAUAAUUAAGdTdT	2817
AD-62343.1	UAAAGAAGCCCUCCAGAUAdTdT	2251	4893-4911	UAUCUGGAGGGCUUCUUUAdTdT	2818
AD-62349.1	CCUCCAGAUAAAAUACAAUdTdT	2252	4902-4920	AUUGUAUUUUAUCUGGAGGdTdT	2819
AD-62355.1	AAAUACAAUUUUCAGUUUCAdTdT	2253	4912-4930	UGAAACUGAAAAUUGUAUUUdTdT	2820
AD-62361.1	CAGUUUCAGGUACAUCUACdTdT	2254	4923-4941	GUAGAUGUACCUGAAACUGdTdT	2821
AD-62367.1	GGUACAUCUACCCUUUAGAdTdT	2255	4931-4949	UCUAAAGGGUAGAUGUACCdTdT	2822
AD-62373.1	CCUUUAGAUUCCUUGACCUdTdT	2256	4942-4960	AGGUCAAGGAAUCUAAAGGdTdT	2823
AD-62379.1	CCUUGACCUGGAUUGAAUAdTdT	2257	4952-4970	UAUUCAAUCCAGGUCAAGGdTdT	2824
AD-62385.1	GGAUUGAAUACUGGCCUAGdTdT	2258	4961-4979	CUAGGCCAGUAUUCAAUCCdTdT	2825
AD-62391.1	CUGGCCUAGAGACACAACAdTdT	2259	4971-4989	UGUUGUGUCUCUAGGCCAGdTdT	2826
AD-62397.1	GAGACACAACAUGUUCAUCdTdT	2260	4979-4997	GAUGAACAUGUUGUGUCUCdTdT	2827
AD-62403.1	GUUCAUCGUGUCAAGCAUUdTdT	2261	4991-5009	AAUGCUUGACACGAUGAACdTdT	2828
AD-62409.1	GUCAAGCAUUUUUAGCUAAdTdT	2262	5000-5018	UUAGCUAAAAAAUGCUUGACdTdT	2829
AD-62368.1	AGCUAAUUUAGAUGAAAUUUdTdT	2263	5013-5031	AAAUUUCAUCUAAAUUAGCUdTdT	2830
AD-62374.1	AGAUGAAUUUGCCCGAAGAUdTdT	2264	5022-5040	AUCUUCGGCAAAUUCAUCUdTdT	2831
AD-62380.1	CCGAAGAUAUCUUUUUAAAdTdT	2265	5033-5051	UUUAAAAAGAUAUCUUCGGdTdT	2832
AD-62386.1	CUUUUUAAAUGGAUGCUAAdTdT	2266	5043-5061	UUAGCAUCCAUUUAAAAAGdTdT	2833
AD-62392.1	GGAUGCUAAAAUUCCUGAAdTdT	2267	5053-5071	UUCAGGAAUUUUAGCAUCCdTdT	2834
AD-62398.1	UAAAAUUCCUGAAGUUCAGdTdT	2268	5059-5077	CUGAACUUCAGGAAUUUUAdTdT	2835
AD-62404.1	AGUUCAGCUGCAUACAGUUdTdT	2269	5071-5089	AACUGUAUGCAGCUGAACUdTdT	2836
AD-62410.1	GCAUACAGUUUGCACUUAUdTdT	2270	5080-5098	AUAAGUGCAAACUGUAUGCdTdT	2837
AD-62369.1	ACUUAUGGACUCCUGGUUGUdTdT	2271	5093-5111	ACAACCAGGAGUCCAUAAGUdTdT	2838
AD-62375.1	GGACUCCUGGUUGUGUGAGUdTdT	2272	5099-5117	ACUUCACACAACCAGGAGUCCdTdT	2839
AD-62381.1	UGUUGAAGUUCCGUUUUUUUUdTdT	2273	5109-5127	AAAAAAAACGAACUUCAACAdTdT	2840
AD-62387.1	UUUUUUGUUUUUCUUCUUUUdTdT	2274	5122-5140	AAAAGAAGAAAACACAAAAAAdTdT	2841
AD-62393.1	UCUUCUUUUUUUUAAACAUUdTdT	2275	5132-5150	AAUGUUUAAAAAAAGAAGAdTdT	2842

AD-62399.1	UUUUUAAACAUUCAUAGCUdTdT	2276	5139-5157	AGCUAUGAAUGUUUAAAAAdTdT	2843
AD-62405.1	AUAGCUGGUCUUAUUUGUAdTdT	2277	5152-5170	UACAAAUAAGACCAGCUAUdTdT	2844
AD-62411.1	GUCUUAUUUGUAAAGCUCAdTdT	2278	5159-5177	UGAGCUUUACAAAUAAGACdTdT	2845
AD-62370.1	AAAGCUCACUUUACCUUAGAdTdT	2279	5170-5188	UCUAAGUAAAGUGAGCUUUdTdT	2846
AD-62376.1	ACUUAGAAUUAGUGGCACUdTdT	2280	5182-5200	AGUGCCACUAAUUCUAAGUdTdT	2847
AD-62382.1	AGUGGCACUUGCUUUUUAUUdTdT	2281	5192-5210	AAUAAAAGCAAGUGCCACUdTdT	2848
AD-62388.1	GCUUUUAUUAGAGAAUGAUdTdT	2282	5202-5220	AUCAUUCUCUAAUAAAAGCdTdT	2849
AD-62394.1	GAGAAUGAUUUCAAAUGCUdTdT	2283	5212-5230	AGCAUUUGAAAUCAUUCUCdTdT	2850
AD-62400.1	UUUCAAAUGCUGUAACUUUdTdT	2284	5220-5238	AAAGUUACAGCAUUUGAAAdTdT	2851
AD-62406.1	GUAACUUUCUGAAAUAACAdTdT	2285	5231-5249	UGUUAUUUCAGAAAGUUACdTdT	2852
AD-62412.1	GAAAUAACAUGGCCUUGGAdTdT	2286	5241-5259	UCCAAGGCCAUGUUAUUUCdTdT	2853
AD-62371.1	CCUUGGAGGGCAUGAAGACdTdT	2287	5253-5271	GUCUUCAUGCCCUCCAAGGdTdT	2854
AD-62377.1	AGGGCAUGAAGACAGAUACdTdT	2288	5259-5277	GUAUCUGUCUUCAUGCCCUdTdT	2855
AD-62383.1	GAUACUCUCCAAGGUUAUdTdT	2289	5273-5291	AUAACCUUGGAGGAGAGUAUCdTdT	2856
AD-62389.1	CCUCCAAGGUUAUUGGACAdTdT	2290	5279-5297	UGUCCAAUAACCUUGGAGGdTdT	2857
AD-62395.1	GGACACCGGAAACAAUAAAdTdT	2291	5293-5311	UUUAUUGUUUCCGGUGUCCdTdT	2858
AD-62401.1	GAAACAAUAAAUUGGAACAdTdT	2292	5301-5319	UGUUCCAAUUUAUUGUUUCdTdT	2859
AD-62407.1	AUUGGAACACCUCCUCAAAdTdT	2293	5311-5329	UUUGAGGAGGUGUUCCAAUdTdT	2860
AD-62413.1	UCCUCAAACCUACCACUCAdTdT	2294	5322-5340	UGAGUGGUAGGUUUGAGGAdTdT	2861
AD-62372.1	CUACCACUCAGGAAUGUUUdTdT	2295	5331-5349	AAACAUUCCUGAGUGGUAGdTdT	2862
AD-62378.1	AAUGUUUGCUGGGGCCCGAAdTdT	2296	5343-5361	UUCCGGCCCCAGCAAACAUUdTdT	2863
AD-62384.1	UGCUGGGGCCCGAAAGAACAdTdT	2297	5349-5367	UGUUCUUUCGGGCCCCAGCAdTdT	2864
AD-62390.1	AAAGAACAGUCCAUUGAAAdTdT	2298	5360-5378	UUUCAAUGGACUGUUCUUUdTdT	2865
AD-62396.1	CAUUGAAAGGGAGUAUUACdTdT	2299	5371-5389	GUAAUACUCCCUUUCAAUGdTdT	2866
AD-62402.1	GGAGUAUUACAAAAACAUGdTdT	2300	5380-5398	CAUGUUUUUGUAAUACUCCdTdT	2867
AD-62408.1	AAAACAUGGCCUUUGCUUGdTdT	2301	5391-5409	CAAGCAAAGGCCAUGUUUUdTdT	2868
AD-62414.1	GCCUUUGCUUGAAAGAAAAdTdT	2302	5399-5417	UUUUCUUUCAAGCAAAGGCdTdT	2869

AD-62415.1	GAAAGAAAAUACCAAGGAAdTdT	2303	5409-5427	UUCCUUGGUAUUUUCUUUCdTdT	2870
AD-62416.1	CCAAGGAACAGGAAACUGAdTdT	2304	5420-5438	UCAGUUUCCUGUUCCUUGGdTdT	2871
AD-62417.1	AACUGAUCAUUAAAGCCUGdTdT	2305	5433-5451	CAGGCUUUAAUGAUCAGUUdTdT	2872

표 22. dT 변형 iRNA를 사용한 Hep3B 세포에서의 C5 단일 용량 스크린(10 nM)

듀플렉스 식별번호	잔류 mRNA 평균%
AD-61779.2	43.2
AD-61785.2	22.5
AD-61791.2	27.3
AD-61797.2	30.5
AD-61803.2	30.9
AD-61809.2	75.1
AD-61815.2	90.7
AD-61821.2	33.7
AD-61780.2	53.5
AD-61786.2	34.4
AD-61792.2	27.5
AD-61798.2	23.3
AD-61804.2	23.6
AD-61810.2	33.4
AD-61816.2	39.7
AD-61822.2	24.9
AD-61781.2	31.2
AD-61787.2	22.8
AD-61793.2	28.4
AD-61799.2	91
AD-61805.2	22.1
AD-61811.2	90.9
AD-61817.2	26.1
AD-61823.2	41.3
AD-61782.2	42.5
AD-61788.2	28.9
AD-61794.2	133.5
AD-61800.2	27.9
AD-61806.2	42.8
AD-61812.2	26.9
AD-61818.2	30.6

AD-61824.2	29.3
AD-61783.2	61.3
AD-61789.2	25.5
AD-61795.2	34.2
AD-61801.2	24.2
AD-61807.2	42.8
AD-61813.2	31
AD-61819.2	42.2
AD-61825.2	31
AD-61784.2	34.1
AD-61790.2	26.8
AD-61796.2	34.6
AD-61802.2	30
AD-61808.2	23.5
AD-61814.2	45.3
AD-61820.2	56
AD-61826.2	31.6
AD-61832.2	36.2
AD-61838.2	39.7
AD-61844.2	37
AD-61850.2	66.3
AD-61856.2	172.6
AD-61862.2	41.3
AD-61868.2	32.2
AD-61827.2	52.7
AD-61833.2	29.6
AD-61839.2	41.5
AD-61845.2	29.7
AD-61851.2	37
AD-61857.2	34.9
AD-61863.2	33.3
AD-61869.2	38.2
AD-61828.2	30.3
AD-61834.2	27.1

AD-61840.2	64.3
AD-61846.2	42
AD-61852.2	25.2
AD-61858.2	96.7
AD-61864.2	29.6
AD-61870.2	30.5
AD-61829.2	92.7
AD-61835.2	24.8
AD-61841.2	59.2
AD-61847.2	30.9
AD-61853.2	35.2
AD-61859.2	40.1
AD-61865.2	42.3
AD-61871.2	55.8
AD-61830.2	162.9
AD-61836.2	28.8
AD-61842.2	18.2
AD-61848.2	25
AD-61854.2	42.3
AD-61860.2	41.7
AD-61866.2	28.9
AD-61872.2	64.7
AD-61831.2	16.9
AD-61837.2	24.9
AD-61843.2	27.5
AD-61849.2	25.8
AD-61855.2	20
AD-61861.2	28.6
AD-61867.2	18
AD-62062.1	22
AD-62068.1	29.9
AD-62074.1	40.2
AD-62080.1	30.4
AD-62086.1	21

AD-62092.1	20
AD-62098.1	38.4
AD-62104.1	42.7
AD-62063.1	26.6
AD-62069.1	55.6
AD-62075.1	114.4
AD-62081.1	21.2
AD-62087.1	33.8
AD-62093.1	26.3
AD-62099.1	23.9
AD-62105.1	30.1
AD-62064.1	32
AD-62070.1	135.7
AD-62076.1	84.3
AD-62082.1	42.3
AD-62088.1	36.5
AD-62094.1	66
AD-62100.1	66.4
AD-62106.1	33.9
AD-62065.1	33
AD-62071.1	38.4
AD-62077.1	27.8
AD-62083.1	44.7
AD-62089.1	42.7
AD-62095.1	46.6
AD-62101.1	35.3
AD-62107.1	29.9
AD-62066.1	33.5
AD-62072.1	27.5
AD-62078.1	49.9
AD-62084.1	117.6
AD-62090.1	44
AD-62096.1	33.5
AD-62102.1	39.2

AD-62108.1	69.5
AD-62067.1	32.3
AD-62073.1	81.1
AD-62079.1	46.8
AD-62085.1	31.6
AD-62091.1	32
AD-62097.1	35.3
AD-62103.1	35.6
AD-62109.1	24.7
AD-62115.1	25.7
AD-62121.1	23.1
AD-62127.1	36.3
AD-62133.1	50.9
AD-62139.1	84.1
AD-62145.1	90.8
AD-62151.1	56.9
AD-62110.1	26
AD-62116.1	145.5
AD-62122.1	198.7
AD-62128.1	178.4
AD-62134.1	52.4
AD-62140.1	55.6
AD-62146.1	47.2
AD-62152.1	16.4
AD-62111.1	49.3
AD-62117.1	46.2
AD-62123.1	95.1
AD-62129.1	156.2
AD-62135.1	62
AD-62141.1	128.1
AD-62147.1	146.2
AD-62153.1	35.5
AD-62112.1	43
AD-62118.1	32

AD-62124.1	48.4
AD-62130.1	49.4
AD-62136.1	141.9
AD-62142.1	38.7
AD-62148.1	165.2
AD-62154.1	94.7
AD-62113.1	52.5
AD-62119.1	44
AD-62125.1	129.9
AD-62131.1	68.9
AD-62137.1	106
AD-62143.1	176.1
AD-62149.1	201.3
AD-62155.1	143.3
AD-62114.1	22.8
AD-62120.1	34.6
AD-62126.1	44.6
AD-62132.1	39.5
AD-62138.1	34.5
AD-62144.1	28
AD-62150.1	22.1
AD-62156.1	44.1
AD-62162.1	19.8
AD-62168.1	17.3
AD-62174.1	27
AD-62180.1	15.8
AD-62186.1	20.5
AD-62192.1	33.9
AD-62198.1	14
AD-62157.1	19.3
AD-62163.1	15.4
AD-62169.1	23.6
AD-62175.1	29.6
AD-62181.1	26.4

AD-62187.1	28.8
AD-62193.1	22.9
AD-62199.1	16.4
AD-62158.1	18.5
AD-62164.1	19.1
AD-62170.1	15
AD-62176.1	62.7
AD-62182.1	70.8
AD-62188.1	81.1
AD-62194.1	63.6
AD-62200.1	21.6
AD-62159.1	42.8
AD-62165.1	27.7
AD-62171.1	31.9
AD-62177.1	29.6
AD-62183.1	25.2
AD-62189.1	32.7
AD-62195.1	73.1
AD-62201.1	35.6
AD-62160.1	56.5
AD-62166.1	115.1
AD-62172.1	107.4
AD-62178.1	71.3
AD-62184.1	27.2
AD-62190.1	37.2
AD-62196.1	19.5
AD-62202.1	19.4
AD-62161.1	23.7
AD-62167.1	24.4
AD-62173.1	36
AD-62179.1	50.5
AD-62185.1	40.5
AD-62191.1	39.3
AD-62197.1	39.4

AD-62203.1	34.1
AD-62209.1	34.6
AD-62215.1	31
AD-62221.1	16.3
AD-62227.1	68.5
AD-62233.1	34.3
AD-62239.1	37.2
AD-62245.1	31.2
AD-62204.1	33
AD-62210.1	29
AD-62216.1	38.7
AD-62222.1	34.5
AD-62228.1	30.3
AD-62234.1	15.2
AD-62240.1	26.2
AD-62246.1	40.4
AD-62205.1	17.1
AD-62211.1	20.9
AD-62217.1	49.8
AD-62223.1	40
AD-62229.1	26.7
AD-62235.1	21.5
AD-62241.1	46.2
AD-62247.1	40.4
AD-62206.1	42.2
AD-62212.1	51.7
AD-62218.1	26
AD-62224.1	40.3
AD-62230.1	32.8
AD-62236.1	52.4
AD-62242.1	33.1
AD-62248.1	18
AD-62207.1	19.7
AD-62213.1	43.4

AD-62219.1	39.8
AD-62225.1	34.3
AD-62231.1	37.2
AD-62237.1	25.9
AD-62243.1	19.8
AD-62249.1	13.8
AD-62208.1	13.7
AD-62214.1	16.6
AD-62220.1	25.2
AD-62226.1	27
AD-62232.1	36.5
AD-62238.1	51.5
AD-62244.1	31.5
AD-61874.1	27.1
AD-61880.1	30.8
AD-61886.1	30.4
AD-61892.1	48.9
AD-61898.1	24.7
AD-61904.1	125.9
AD-61910.1	45.7
AD-61916.1	25.7
AD-61875.1	33.4
AD-61881.1	64
AD-61887.1	36.7
AD-61893.1	22.9
AD-61899.1	84.5
AD-61905.1	32.1
AD-61911.1	23.7
AD-61917.1	22.1
AD-61876.1	47.3
AD-61882.1	26.5
AD-61888.1	27.7
AD-61894.1	64.8
AD-61900.1	89.8

AD-61906.1	22.4
AD-61912.1	19.8
AD-61918.1	37.1
AD-61877.1	145
AD-61883.1	31.5
AD-61889.1	33.9
AD-61895.1	37.5
AD-61901.1	26.1
AD-61907.1	33
AD-61913.1	33.1
AD-61919.1	36.6
AD-61878.1	26.9
AD-61884.1	33.9
AD-61890.1	37.2
AD-61896.1	41.7
AD-61902.1	58.6
AD-61908.1	28
AD-61914.1	31.4
AD-61920.1	27.1
AD-61879.1	33.1
AD-61885.1	33.7
AD-61891.1	41.3
AD-61897.1	39.4
AD-61903.1	51.5
AD-61909.1	48.6
AD-61915.1	122.4
AD-61921.1	66.4
AD-61927.1	40.5
AD-61933.1	27.7
AD-61939.1	28.1
AD-61945.1	30
AD-61951.1	33.7
AD-61957.1	32.6
AD-61963.1	17

AD-61922.1	32.9
AD-61928.1	28.3
AD-61934.1	24
AD-61940.1	28.2
AD-61946.1	33.2
AD-61952.1	167.9
AD-61958.1	37
AD-61964.1	30.6
AD-61923.1	51.2
AD-61929.1	29.4
AD-61935.1	61
AD-61941.1	29.5
AD-61947.1	28.9
AD-61953.1	23.7
AD-61959.1	18.9
AD-61965.1	17
AD-61924.1	24.1
AD-61930.1	31.9
AD-61936.1	36.9
AD-61942.1	13.8
AD-61948.1	40.2
AD-61954.1	41.8
AD-61960.1	24.1
AD-61966.1	18.9
AD-61925.1	52.4
AD-61931.1	25.8
AD-61937.1	19.1
AD-61943.1	27.8
AD-61949.1	26.5
AD-61955.1	83.8
AD-61961.1	26
AD-61967.1	16.3
AD-61926.1	17.8
AD-61932.1	18.6

AD-61938.1	31.9
AD-61944.1	29.5
AD-61950.1	57.8
AD-61956.1	42.1
AD-61962.1	30
AD-61968.1	29.1
AD-61974.1	50.8
AD-61980.1	19.7
AD-61986.1	36.4
AD-61992.1	36.3
AD-61998.1	18.3
AD-62004.1	14
AD-62010.1	56.8
AD-61969.1	30
AD-61975.1	51.1
AD-61981.1	37.6
AD-61987.1	32.5
AD-61993.1	23.4
AD-61999.1	43.8
AD-62005.1	23.8
AD-62011.1	32.7
AD-61970.1	39.6
AD-61976.1	27.5
AD-61982.1	64.9
AD-61988.1	29.5
AD-61994.1	40.5
AD-62006.1	42.1
AD-62012.1	21
AD-61971.1	27.1
AD-61977.1	23.4
AD-61983.1	57.5
AD-61989.1	25.8
AD-61995.1	18.2
AD-62001.1	29.7

AD-62007.1	106.4
AD-62013.1	36.1
AD-61972.1	40.5
AD-61978.1	49.1
AD-61984.1	24.3
AD-61990.1	38.8
AD-61996.1	40.5
AD-62002.1	32.5
AD-62008.1	35.3
AD-62014.1	23.6
AD-61973.1	39.3
AD-61979.1	27.4
AD-61985.1	31.3
AD-61991.1	34.9
AD-61997.1	29.2
AD-62003.1	25.9
AD-62009.1	21.1
AD-62056.1	16.3
AD-62015.1	139.3
AD-62021.1	36.4
AD-62027.1	42.4
AD-62033.1	62
AD-62039.1	35.2
AD-62045.1	30.8
AD-62051.1	22.9
AD-62057.1	31.8
AD-62016.1	29.2
AD-62022.1	36.9
AD-62028.1	52.6
AD-62034.1	31
AD-62040.1	30.7
AD-62046.1	28.2
AD-62052.1	23.7
AD-62058.1	77.9

AD-62017.1	41
AD-62023.1	27
AD-62029.1	31.8
AD-62035.1	46.4
AD-62041.1	25.3
AD-62047.1	20
AD-62053.1	37.1
AD-62059.1	31
AD-62018.1	37.8
AD-62024.1	34.7
AD-62030.1	50.4
AD-62036.1	25.5
AD-62042.1	32.5
AD-62048.1	28.3
AD-62054.1	55.6
AD-62060.1	26.9
AD-62019.1	29
AD-62025.1	78.5
AD-62031.1	152.8
AD-62037.1	27.3
AD-62043.1	33.8
AD-62049.1	46
AD-62055.1	24.5
AD-62061.1	30.5
AD-62020.1	25.1
AD-62026.1	24.9
AD-62032.1	23
AD-62038.1	21.2
AD-62044.1	34.1
AD-62050.1	22.4
AD-62320.1	16.6
AD-62326.1	16.6
AD-62332.1	15.4
AD-62338.1	41.9

AD-62344.1	19.6
AD-62350.1	32.3
AD-62356.1	20.4
AD-62362.1	27.8
AD-62321.1	18.7
AD-62327.1	14.8
AD-62333.1	22.2
AD-62339.1	134.5
AD-62345.1	32.1
AD-62351.1	35.6
AD-62357.1	31
AD-62363.1	28.2
AD-62322.1	45.1
AD-62328.1	30.1
AD-62334.1	39.1
AD-62340.1	24.3
AD-62346.1	35.4
AD-62352.1	33.8
AD-62358.1	45.7
AD-62364.1	19.7
AD-62323.1	40.5
AD-62329.1	57.5
AD-62335.1	27.6
AD-62341.1	69.2
AD-62347.1	125.9
AD-62353.1	53.1
AD-62359.1	38.1
AD-62365.1	23.6
AD-62324.1	27.1
AD-62330.1	25.1
AD-62336.1	25.3
AD-62342.1	45.4
AD-62348.1	91.6
AD-62354.1	132.1

AD-62360.1	31.6
AD-62366.1	14.2
AD-62325.1	27.9
AD-62331.1	31.5
AD-62337.1	33.9
AD-62343.1	36.1
AD-62349.1	37.6
AD-62355.1	38.8
AD-62361.1	46.1
AD-62367.1	23.6
AD-62373.1	32.1
AD-62379.1	29.6
AD-62385.1	35.7
AD-62391.1	33.7
AD-62397.1	54.1
AD-62403.1	34.8
AD-62409.1	28.2
AD-62368.1	29.7
AD-62374.1	29.6
AD-62380.1	30.6
AD-62386.1	23.4
AD-62392.1	30.5
AD-62398.1	48.7
AD-62404.1	24.8
AD-62410.1	21.9
AD-62369.1	27.4
AD-62375.1	31.9
AD-62381.1	27.3
AD-62387.1	77
AD-62393.1	93.3
AD-62399.1	150.2
AD-62405.1	28.5
AD-62411.1	19.4
AD-62370.1	16.3

AD-62376.1	48.2
AD-62382.1	28.5
AD-62388.1	49.9
AD-62394.1	29.9
AD-62400.1	45.2
AD-62406.1	23
AD-62412.1	45.5
AD-62371.1	66.5
AD-62377.1	49.5
AD-62383.1	73.8
AD-62389.1	82.4
AD-62395.1	31.8
AD-62401.1	31.2
AD-62407.1	30.2
AD-62413.1	28.1
AD-62372.1	43
AD-62378.1	17.9
AD-62384.1	29.6
AD-62390.1	37.7
AD-62396.1	26
AD-62402.1	31.6
AD-62408.1	46.6
AD-62414.1	27.2
AD-62415.1	17.6
AD-62416.1	25.3
AD-62417.1	36.3
AD-61779.2	43.2
AD-61785.2	22.5
AD-61791.2	27.3
AD-61797.2	30.5
AD-61803.2	30.9
AD-61809.2	75.1
AD-61815.2	90.7
AD-61821.2	33.7

AD-61780.2	53.5
AD-61786.2	34.4
AD-61792.2	27.5
AD-61798.2	23.3
AD-61804.2	23.6

실시예 7: 추가의 siRNA의 생체내 스크리닝

AD-58643의 서열에 기초하여, 추가의 4개의 센스 서열 및 3개의 안티센스 서열을 합성하고, 이를 사용하여, 12개의 21/25mer 화합물을 제조하였다(표 23). 일반적으로, 이들 화합물의 안티센스 가닥을 dTdT를 사용하여 연장시켰으며, 듀플렉스는 보다 적은 플루오로-변형 뉴클레오티드를 가졌다.

C57BL/6 마우스(그룹마다 N=3)에는 1 mg/kg의 이들 GalNAc 컨쥬게이트된 듀플렉스를 피하 주사하고, 혈청을 제0일 사전-채혈 및 제5일에 수집하고, C5 단백질의 수준을 ELISA에 의해 정량화시켰다. C5 단백질 수준을 제0일 사전-채혈 수준으로 정규화시켰다.

도 14는 표기된 iRNA를 사용한 생체내 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 사전-채혈 수준에 비한 잔류 C5 단백질의 백분율로 표현되어 있다. 모 화합물에 비하여 향상된 효능을 갖는 iRNA에는 AD-62510, AD-62643, AD-62645, AD-62646, AD-62650 및 AD-62651이 포함되었다. 또한, 이들 iRNA는 유사한 효능을 나타내었

다(약 23 내지 59 pM의 IC_{50}).

또한, 이들 iRNA의 효능을 단일-용량 투여 프로모콜을 사용하여 C57Bl/6 마우스에서 시험하였다. 마우스에 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg 또는 2.5 mg/kg 용량의 AD-62510, AD-62643, AD-62645, AD-62646, AD-62650 및 AD-62651을 피하 투여하였다. 혈청을 제0일 및 제5일에 수집하고, ELISA에 의해 C5 단백질 수준에 대하여 분석하였다. C5 수준을 제0일 사전-채혈 수준으로 정규화시켰다.

도 15는 시험된 모든 iRNA에서 용량 반응이 존재하며, 이들 iRNA의 모두의 단일의 투여로 AD-58641과 유사하거나 그보다 더 나은 C5 단백질의 침묵화가 달성하였음을 보여준다.

단일의 1.0 mg/kg 용량을 C57Bl/6 마우스에 투여하고, 제6일, 제13일, 제20일, 제27일 및 제34일에 존재하는 C5 단백질의 양을 ELISA에 의해 결정함으로써, 생체내에서의 AD-62510, AD-62643, AD-62645, AD-62646, AD-62650 및 AD-62651의 침묵화 기간을 결정하였다. C5 수준을 제0일 사전-채혈 수준으로 정규화시켰다.

도 16에 나타낸 바와 같이, 시험된 iRNA의 각각은 최적의 침묵화를 향한 AD-62643 경향과 동일한 회복 속도를 가졌으나, 분석법의 오차 이내였다.

AD-62510, AD-62643, AD-62645, AD-62646, AD-62650 및 AD-62651을 효능에 대하여 추가 시험하고, 반복 투여 프로토콜을 사용하여 생쥐에서 iRNA의 누적 효과를 평가하였다. 야생형 Sprague Dawley 생쥐에, 제0일, 제4일 및 제7일에 5.0 mg/kg/용량의 각각의 iRNA를 피하 주사하였다. 혈청을 제0일, 제4일, 제7일, 제11일, 제14일, 제18일, 제25일, 제28일 및 제32일에 수집하였다. 혈청 용혈 활성을 상기 기술된 바와 같이 정량화하였다.

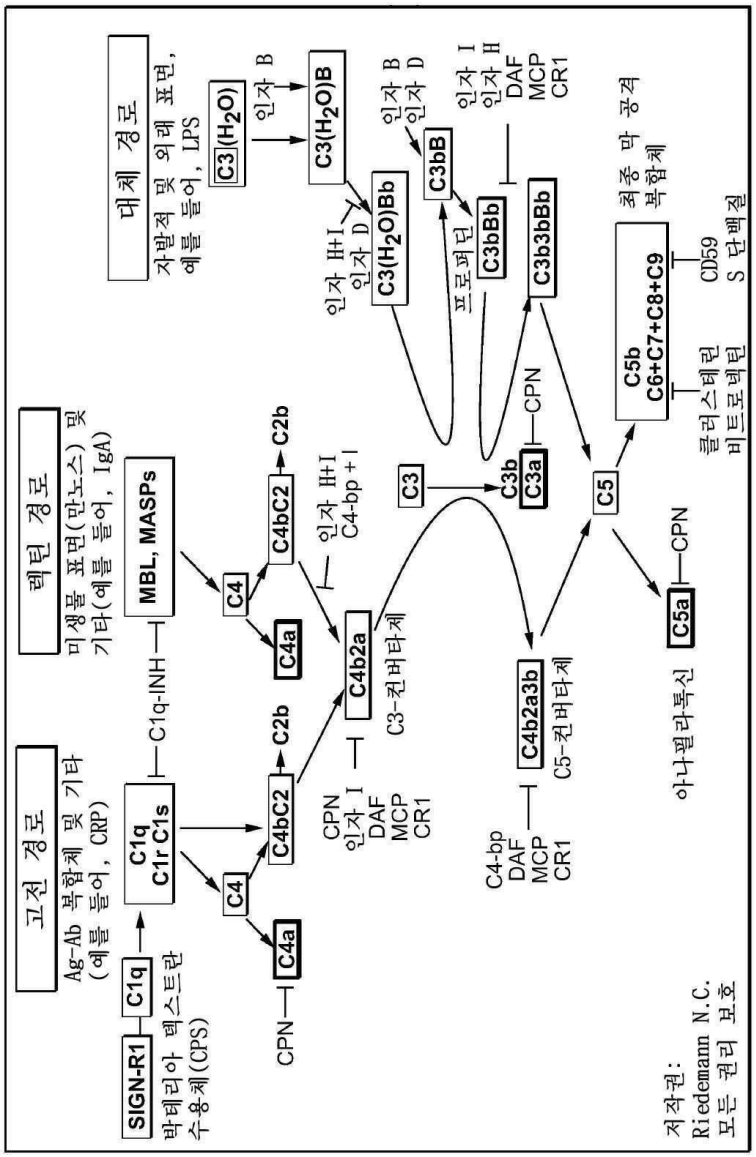
도 17에 도시된 결과는 시험된 모든 iRNA가 용혈 활성의 강력하고 지속적인 감소를 가지며, AD-58641 처리로 관찰되는 것과 유사한 용혈의 회복을 갖는 것을 나타낸다.

표 23. GalNAc-컨쥬게이트된 C5 dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

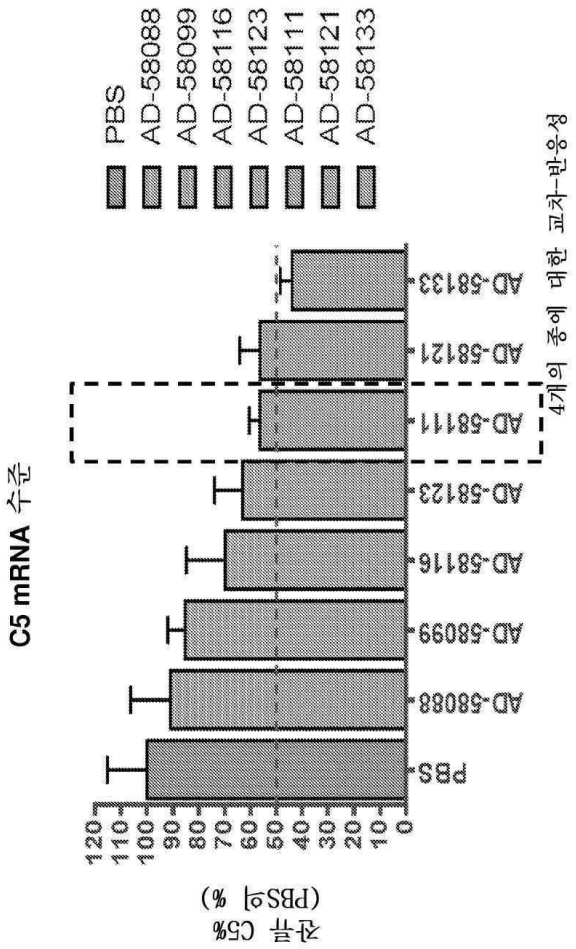
듀플렉스 식별번호	센스 식별번호	센스 (5'-에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 식별번호	안티센스 (5'-에서 3')	SEQ ID NO:
AD-58643	A-119326.1	AfasaCfcAfaCfaUfAfUfuUfuUfaAfuAfL96	2873	A-119327.1	usAfsuUfaUfuAfaAfauaUfcUfuCfcUfususu	2886
AD-62642	A-125167.7	asasGfcAfaCfaUfAfUfuUfuAfuAfaual96	2874	A-125139.1	usAfsuaUfuAfuAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2887
AD-62510	A-125167.7	asasGfcAfaCfaUfAfUfuUfuAfuAfauaL96	2875	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2888
AD-62643	A-125167.7	asasGfcAfaCfaUfAfUfuUfuAfuAfaual96	2876	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2889
AD-62644	A-125157.17	asasGfcAfaCfaUfAfUfuUfuAfuaAfual96	2877	A-125139.1	usAfsuaUfuAfuAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2890
AD-62645	A-125157.17	asasGfcAfaCfaUfAfUfuUfuAfuaAfuaL96	2878	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2891
AD-62646	A-125157.17	asasGfcAfaCfaUfAfUfuUfuAfuaAfual96	2879	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2892
AD-62647	A-125134.1	asasgcaagaaaUfuuuuaTgnaauaL96	2880	A-125139.1	usAfsuaUfuAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2893
AD-62648	A-125134.1	asasgcaagaaaUfuuuuaTgnaauaL96	2881	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2894
AD-62649	A-125134.1	asasgcaagaaaUfuuuuaTgnaauaL96	2882	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2895
AD-62428	A-125127.2	asasgcaagaUfaUfuuuuuaaaual96	2883	A-125139.1	usAfsuaUfuAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2896
AD-62650	A-125127.2	asasgcaagaUfaUfuuuuuaaaual96	2884	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2897
AD-62651	A-125127.2	asasgcaagaUfaUfuuuuuaaaual96	2885	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuusaudTdT	2898

도면

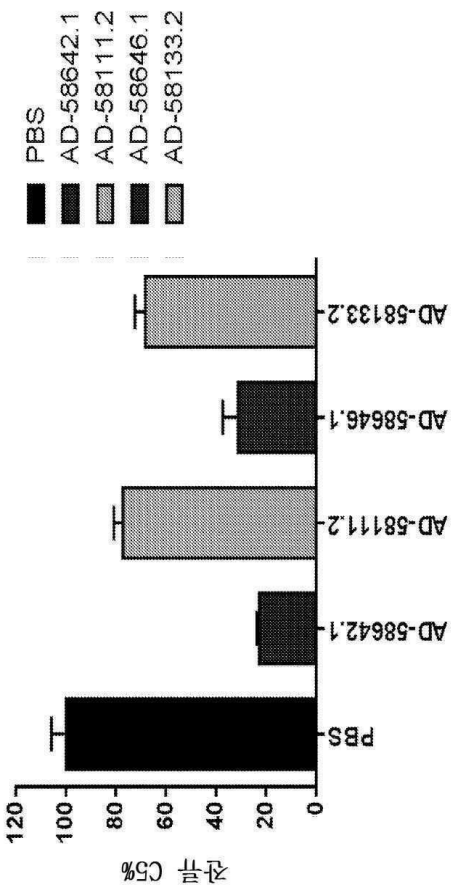
도면1


고전 경로
Ag-Ab 복합체 및 기타
(예를 들어, CRP)
렉틴 경로
미생물 표면(만노스) 및
기타(예를 들어, IgA)
대체 경로
자발적 및 외래 표면,
예를 들어, LPS
SIGN-R1
박테리아 덱스트란
수용체(CPS)
C1q
C1r C1s
C1q-INH
MBL, MASPs
C4
C4a
C4bC2
C2b
CPN
인자 H+I
C4-bp + I
C4b2a
C3-컨버타제
C3
C3b
C3a
CPN
인자 I
DAF
MCP
CR1
C4-bp
DAF
MCP
CR1
C4b2a3b
C5-컨버타제
C5
C5b
C6+C7+C8+C9
최종 막 공격
복합체
클러스테린
비트로넥틴
CD59
S 단백질
아나필라톡신
C5a
CPN
C3(H2O)
인자 B
C3(H2O)B
인자 H+I
인자 D
C3(H2O)Bb
C3bB
인자 B
인자 D
프로퍼딘
C3bBb
인자 I
인자 H
DAF
MCP
CR1
C3b3bBb
저작권:
Riedemann N.C.
모든 권리 보호

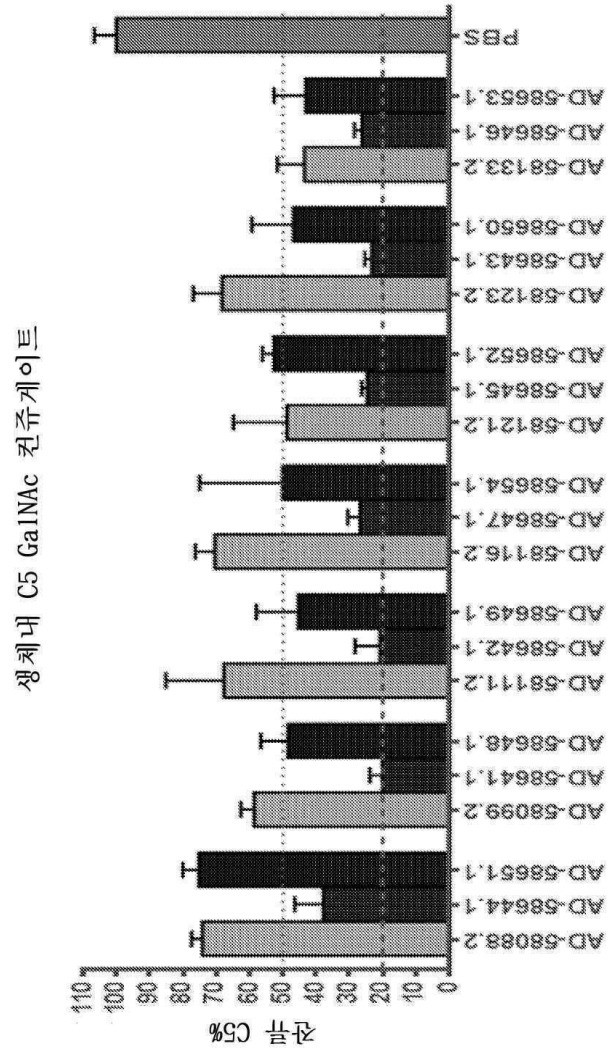
도면2


PBS
AD-58088
AD-58099
AD-58116
AD-58123
AD-58111
AD-58121
AD-58133
C5 mRNA 수준
잔류 C5%
(PBS의 %)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
PBS
AD-58088
AD-58099
AD-58116
AD-58123
AD-58111
AD-58121
AD-58133
4개의 종에 대한 교차-반응성

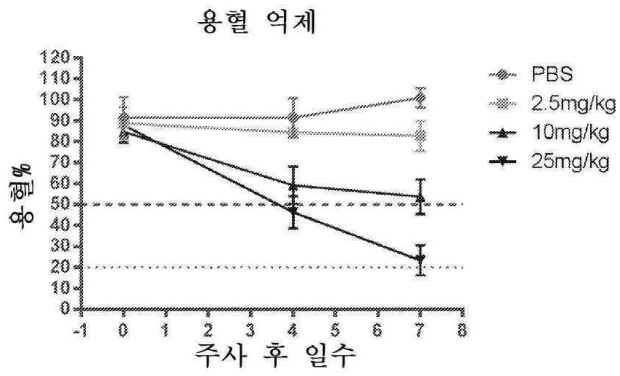
도면3


PBS
AD-58642.1
AD-58111.2
AD-58646.1
AD-58133.2
잔류 C5%
120
100
80
60
40
20
0
PBS
AD-58642.1
AD-58111.2
AD-58646.1
AD-58133.2

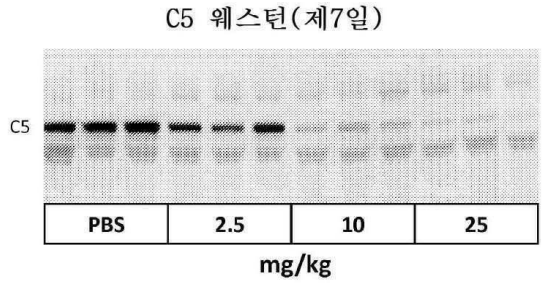
도면4


PBS
AD-586531
AD-586461
AD-581332
AD-586501
AD-586431
AD-581232
AD-586521
AD-586451
AD-581212
AD-586541
AD-586471
AD-581162
AD-586491
AD-586421
AD-581112
AD-586481
AD-586411
AD-580992
AD-586511
AD-586441
AD-580882
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
잔류 C5%
생체내 C5 GalNAc 컨쥬게이트

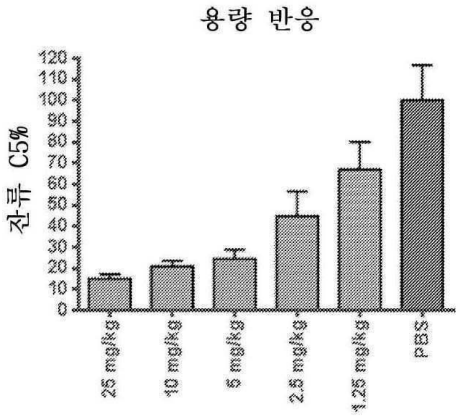
도면5a


용혈 억제
PBS
2.5mg/kg
10mg/kg
25mg/kg
용혈%
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
주사 후 일수

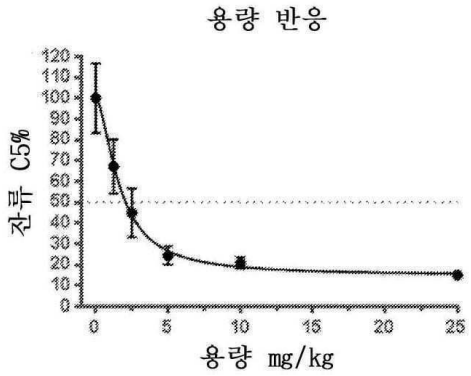
도면5b



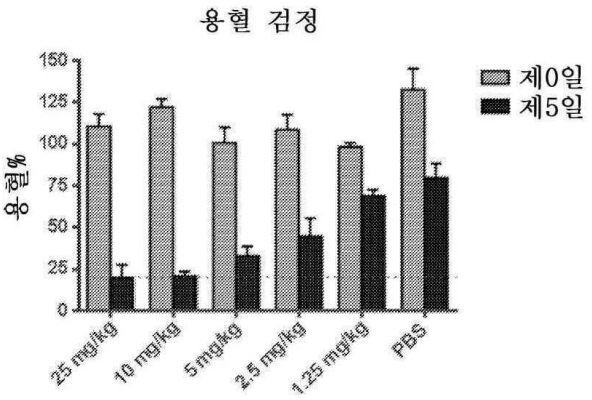
도면6a



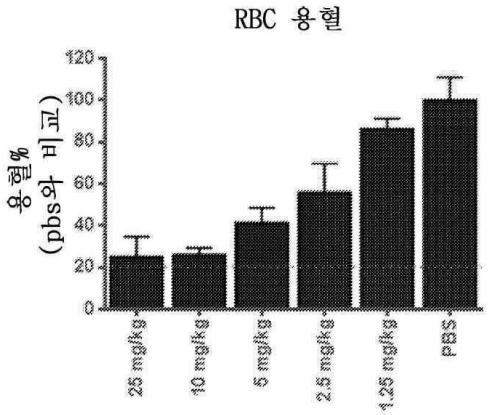
도면6b



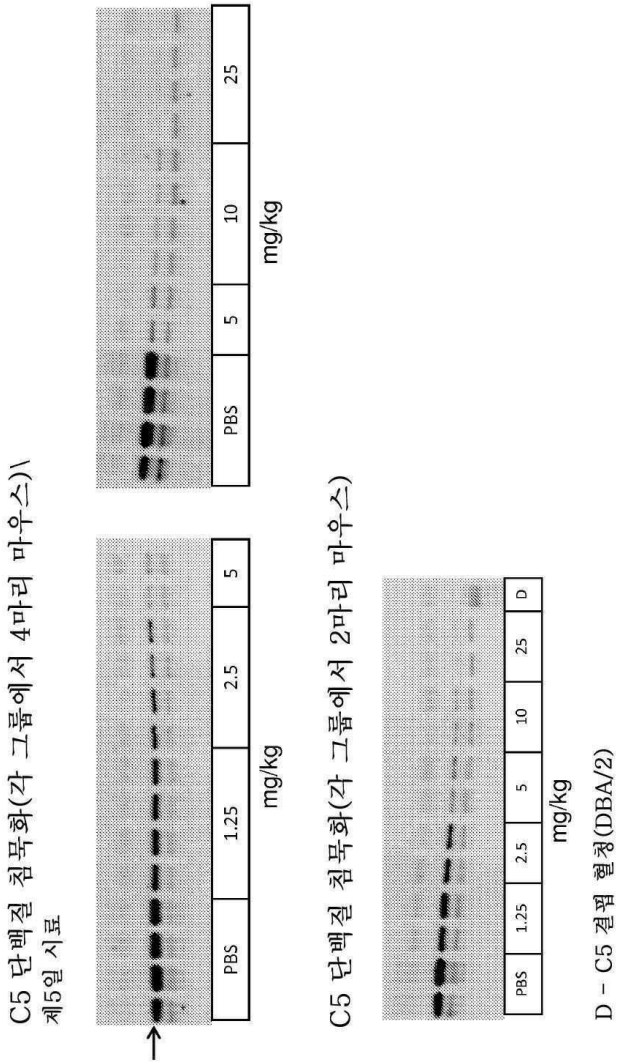
도면7a



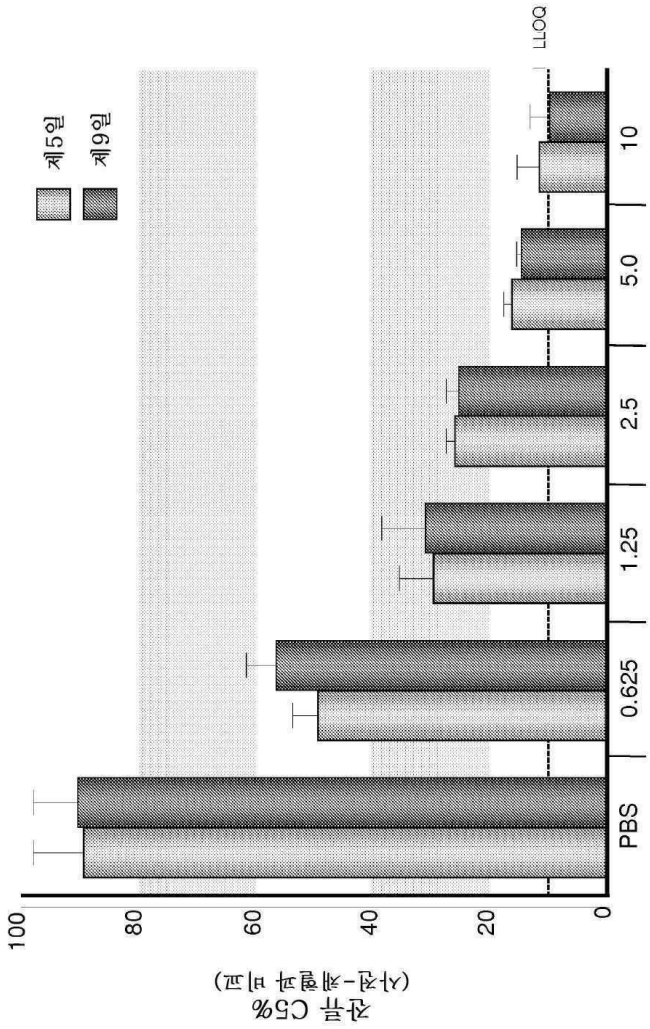
도면7b


RBC 용혈
용혈%
(pbs와 비교)
120
100
80
60
40
20
0
25 mg/kg
10 mg/kg
5 mg/kg
2.5 mg/kg
1.25 mg/kg
PBS

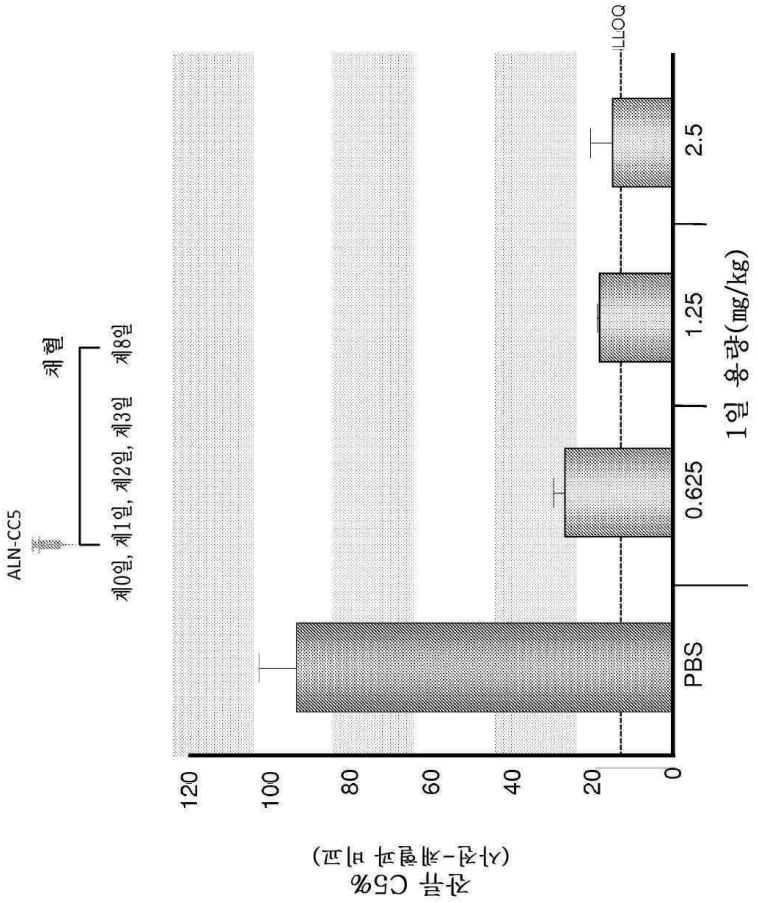
도면8


C5 단백질 침묵화(각 그룹에서 4마리 마우스)\
제5일 시료
PBS
1.25
2.5
5
mg/kg
PBS
5
10
25
mg/kg
C5 단백질 침묵화(각 그룹에서 2마리 마우스)
PBS
1.25
2.5
5
10
25
D
mg/kg
D - C5 결핍 혈청(DBA/2)

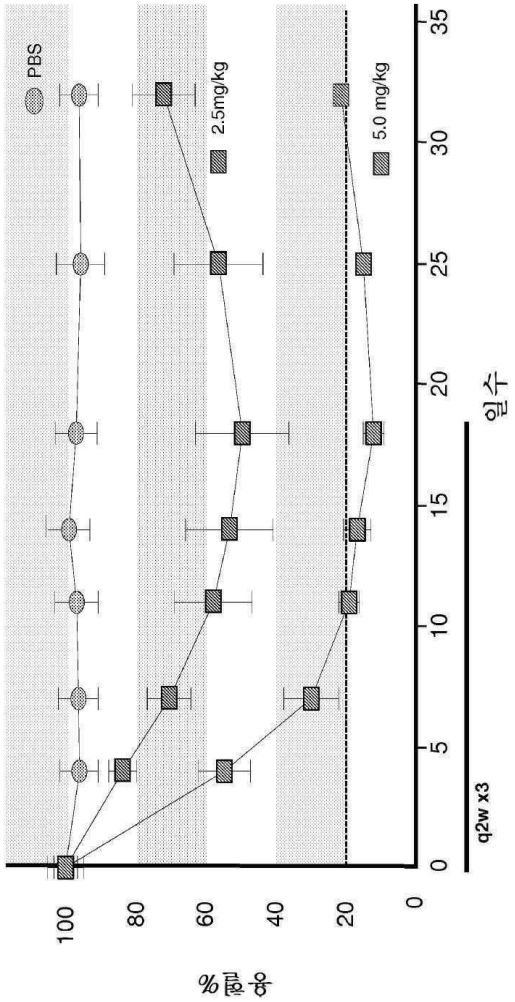
도면9



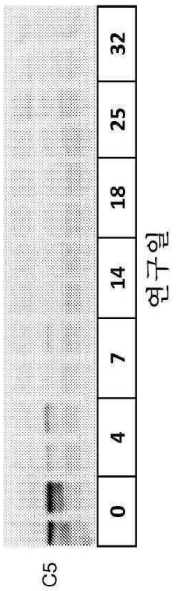
도면10


ALN-CC5
체혈
제0일, 제1일, 제2일, 제3일 제8일
잔류 C5%
(사전-채혈과 비교)
120
100
80
60
40
20
0
PBS
0.625
1.25
2.5
LLOQ
1일 용량(mg/kg)

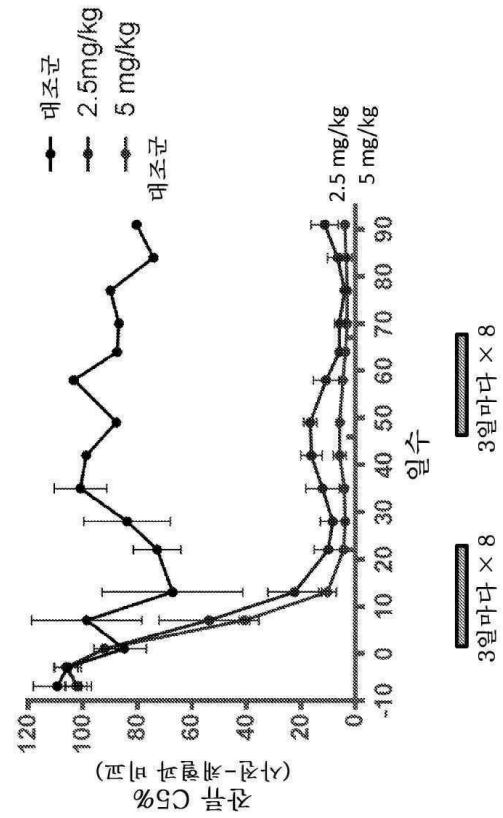
도면11a


PBS
2.5mg/kg
5.0 mg/kg
q2w x3
일수
용량%
0
5
10
15
20
25
30
35
0
20
40
60
80
100

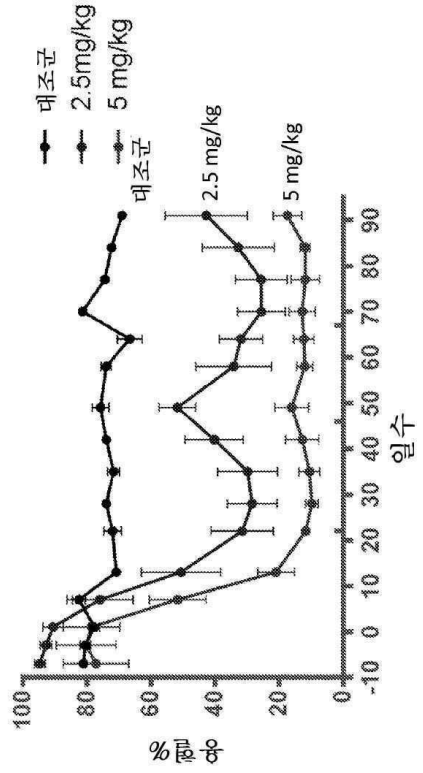
도면11b


C5
0
4
7
14
18
25
32
연구일

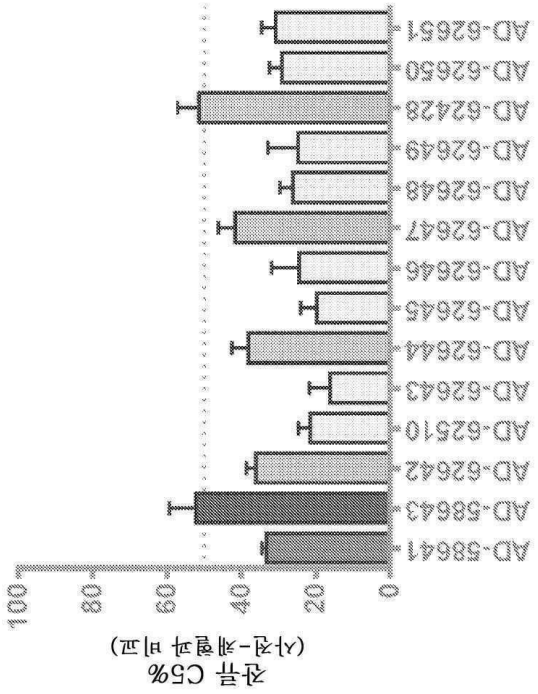
도면12


대조군
2.5mg/kg
5 mg/kg
대조군
2.5 mg/kg
5 mg/kg
3일마다 × 8
3일마다 × 8
일수
잔류 C5%
(사전-채혈과 비교)

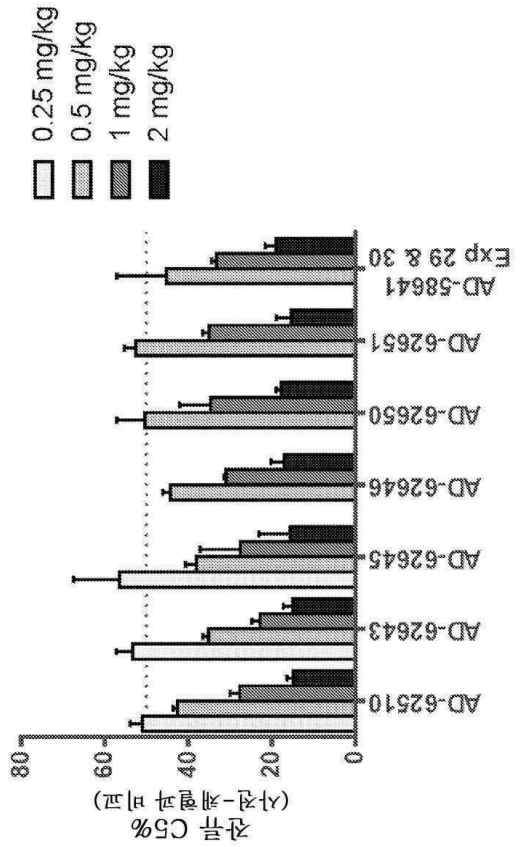
도면13


대조군
2.5mg/kg
5 mg/kg
대조군
2.5 mg/kg
5 mg/kg
일수
용혈%

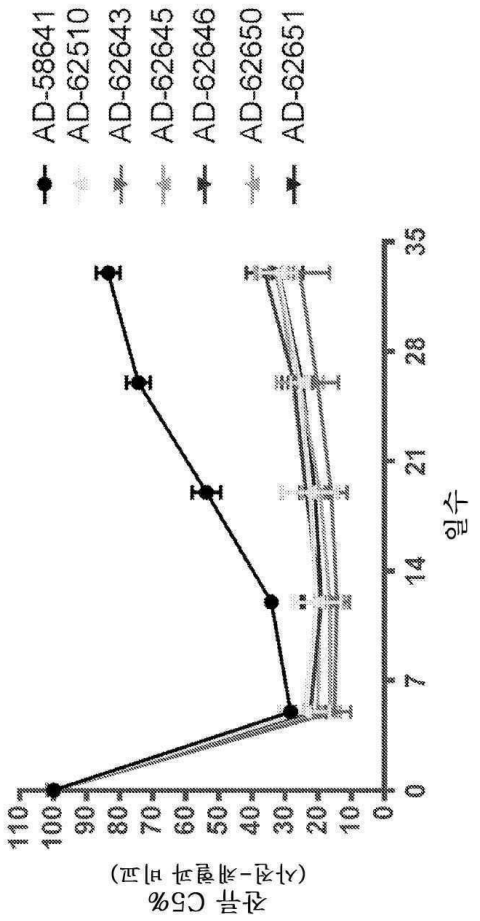
도면14


잔류 C5%
(사전-캐헬파 비교)
0
20
40
60
80
100
AD-58641
AD-58643
AD-62642
AD-62510
AD-62643
AD-62644
AD-62645
AD-62646
AD-62647
AD-62648
AD-62649
AD-62428
AD-62650
AD-62651

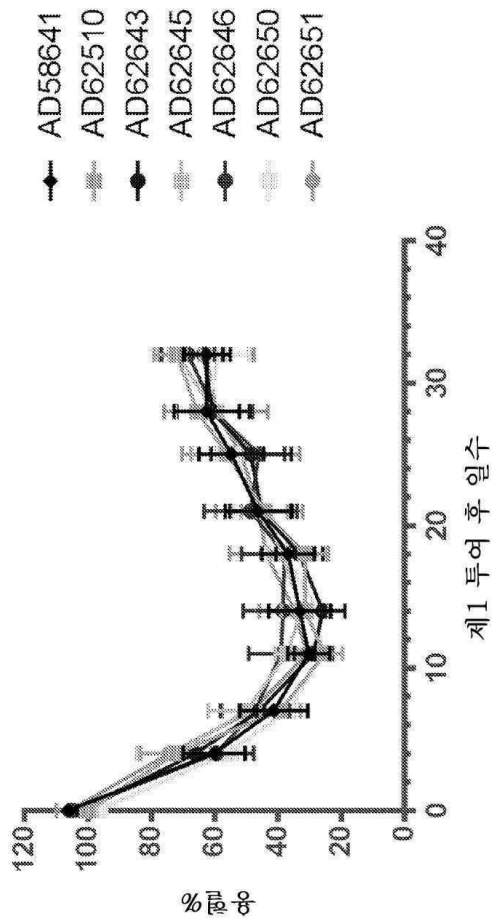
도면15


0.25 mg/kg
0.5 mg/kg
1 mg/kg
2 mg/kg
잔류 C5%
(사전-캐헬파 비교)
0
20
40
60
80
AD-62510
AD-62643
AD-62645
AD-62646
AD-62650
AD-62651
AD-58641
Exp 29 & 30

도면16


AD-58641
AD-62510
AD-62643
AD-62645
AD-62646
AD-62650
AD-62651
잔류 C5%
(사전-채혈과 비교)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
7
14
21
28
35
일수

도면17


AD58641
AD62510
AD62643
AD62645
AD62646
AD62650
AD62651
120
100
80
60
40
20
0
%활용
0
10
20
30
40
제1 투여 후 일수

도면18a

SEQ ID NO:1
>gi|38016946|ref|NM_001735.2|**호모 사피엔스 보체 성분 5(C5),**
mRNATATATCCGTGGTTTCCTGCTACCTCCAACCATGGGCCTTTTGGGAATACTTTGTTTTTTAATCTTCCTGGGGAAAACCTGGGGACAGGAGC
AAACATATGTCATTTCAGCACCAAAAATATTCCGTGTTGGAGCATCTGAAAATATTGTGATTCAAGTTTATGGATACACTGAAGCATTTGATGCA
ACAATCTCTATTAAAAGTTATCCTGATAAAAAATTTAGTTACTCCTCAGGCCATGTTCATTTATCCTCAGAGAATAAATTCCAAAACTCTGCAAT
CTTAACAATACAACCAAAACAATTGCCTGGAGGACAAAACCCAGTTTCTTATGTGTATTTGGAAGTTGTATCAAAGCATTTTTCAAAATCAAAAA
GAATGCCAATAACCTATGACAATGGATTTCTGTTCATTCATACAGACAAACCTGTTTATACTCCAGACCAGTCAGTAAAAGTTAGAGTTTATTCG
TTGAATGACGACTTGAAGCCAGCCAAAAGAGAAACTGTCTTAACTTTCATAGATCCTGAAGGATCAGAAGTTGACATGGTAGAAGAAATTGATCA
TATTGGAATTATCTCTTTTCCTGACTTCAAGATTCCGTCTAATCCTAGATATGGTATGTGGACGATCAAGGCTAAATATAAAGAGGACTTTTCAA
CAACTGGAACCGCATATTTTGAAGTTAAAGAATATGTCTTGCCACATTTTTCTGTCTCAATCGAGCCAGAATATAATTTCATTGGTTACAAGAAC
TTTAAGAATTTTGAAATTACTATAAAAGCAAGATATTTTTATAATAAAGTAGTCACTGAGGCTGACGTTTATATCACATTTGGAATAAGAGAAGA
CTTAAAAGATGATCAAAAAGAAATGATGCAAACAGCAATGCAAAACACAATGTTGATAAATGGAATTGCTCAAGTCACATTTGATTCTGAAACAG
CAGTCAAAGAACTGTCATACTACAGTTTAGAAGATTTAAACAACAAGTACCTTTATATTGCTGTAACAGTCATAGAGTCTACAGGTGGATTTTCT
GAAGAGGCAGAAATACCTGGCATCAAATATGTCCTCTCTCCCTACAAACTGAATTTGGTTGCTACTCCTCTTTTCCTGAAGCCTGGGATTCCATA
TCCCATCAAGGTGCAGGTTAAAGATTCGCTTGACCAGTTGGTAGGAGGAGTCCCAGTAACACTGAATGCACAAACAATTGATGTAAACCAAGAGA
CATCTGACTTGGATCCAAGCAAAAGTGTAACACGTGTTGATGATGGAGTAGCTTCCTTTGTGCTTAATCTCCCATCTGGAGTGACGGTGCTGGAG
TTTAATGTCAAAACTGATGCTCCAGATCTTCCAGAAGAAAATCAGGCCAGGGAAGGTTACCGAGCAATAGCATACTCATCTCTCAGCCAAAGTTA
CCTTTATATTGATTGGACTGATAACCATAAGGCTTTGCTAGTGGGAGAACATCTGAATATTATTGTTACCCCCAAAAGCCCATATATTGACAAAA
TAACTCAGTATAATTACTTGATTTTATCCAAGGGCAAAATTATCCACTTTGGCACGAGGGAGAAATTTTCAGATGCATCTTATCAAAGTATAAAC
ATTCCAGTAACACAGAACATGGTTCCTTCATCCCGACTTCTGGTCTATTACATCGTCACAGGAGAACAGACAGCAGAATTAGTGTCTGATTCAGT
CTGGTTAAATATTGAAGAAAAATGTGGCAACCAGCTCCAGGTTCATCTGTCTCCTGATGCAGATGCATATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCTCTTA
ATATGGCAACTGGAATGGATTCCTGGGTGGCATTAGCAGCAGTGGACAGTGCTGTGTATGGAGTCCAAAGAGGAGCCAAAAAGCCCTTGGAAAGA
GTATTTCAATTCTTAGAGAAGAGTGATCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCTCAACAATGCCAATGTGTTCCACCTAGCTGGACTTACCTTCCT
CACTAATGCAAATGCAGATGACTCCCAAGAAAATGATGAACCTTGTAAAGAAATTCTCAGGCCAAGAAGAACGCTGCAAAAGAAGATAGAAGAAA
TAGCTGCTAAATATAAACATTCAGTAGTGAAGAAATGTTGTTACGATGGAGCCTGCGTTAATAATGATGAAACCTGTGAGCAGCGAGCTGCACGG
ATTAGTTTAGGGCCAAGATGCATCAAAGCTTTCACTGAATGTTGTGTCGTCGCAAGCCAGCTCCGTGCTAATATCTCTCATAAAGACATGCAATT
GGGAAGGCTACACATGAAGACCCTGTTACCAGTAAGCAAGCCAGAAATTCGGAGTTATTTTCCAGAAAGCTGGTTGTGGGAAGTTCATCTTGTTC
CCAGAAGAAAACAGTTGCAGTTTGCCCTACCTGATTCTCTAACCACCTGGGAAATTCAAGGCGTTGGCATTTCAAACACTGGTATATGTGTTGCT
GATACTGTCAAGGCAAAGGTGTTCAAAGATGTCTTCCTGGAAATGAATATACCATATTCTGTTGTACGAGGAGAACAGATCCAATTGAAAGGAAC
TGTTTACAACTATAGGACTTCTGGGATGCAGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCTGTGGAGGGAATCTGCACTTCGGAAAGCCCAGTCATTGATCATC
AGGGCACAAAGTCCTCCAAATGTGTGCGCCAGAAAGTAGAGGGCTCCTCCAGTCACTTGGTGACATTCACTGTGCTTCCTCTGGAAATTGGCCTT
CACAACATCAATTTTTCACTGGAGACTTGGTTTGGAAAAGAAATCTTAGTAAAAACATTACGAGTGGTGCCAGAAGGTGTCAAAAGGGAAAGCTA
TTCTGGTGTTACTTTGGATCCTAGGGGTATTTATGGTACCATTAGCAGACGAAAGGAGTTCCCATACAGGATACCCTTAGATTTGGTCCCCAAAA
CAGAAATCAAAAGGATTTTGAGTGTAAAAGGACTGCTTGTAGGTGAGATCTTGTCTGCAGTTCTAAGTCAGGAAGGCATCAATATCCTAACCCAC
CTCCCCAAAGGGAGTGCAGAGGCGGAGCTGATGAGCGTTGTCCCAGTATTCTATGTTTTTCACTACCTGGAAACAGGAAATCATTGGAACATTTT
TCATTCTGACCCATTAATTGAAAAGCAGAAACTGAAGAAAAAATTAAAAGAAGGGATGTTGAGCATTATGTCCTACAGAAATGCTGACTACTCTT
ACAGTGTGTGGAAGGGTGGAAGTGCTAGCACTTGGTTAACAGCTTTTGCTTTAAGAGTACTTGGACAAGTAAATAAATACGTAGAGCAGAACCAA
AATTCAATTTGTAATTCTTTATTGTGGCTAGTTGAGAATTATCAATTAGATAATGGATCTTTCAAGGAAAATTCACAGTATCAACCAATAAAATT
ACAGGGTACCTTGCCTGTTGAAGCCCGAGAGAACAGCTTATATCTTACAGCCTTTACTGTGATTGGAATTAGAAAGGCTTTCGATATATGCCCCC
TGGTGAAAATCGACACAGCTCTAATTAAAGCTGACAACTTTCTGCTTGAAAATACACTGCCAGCCCAGAGCACCTTTACATTGGCCATTTCTGCG
TATGCTCTTTCCCTGGGAGATAAAACTCACCCACAGTTTCGTTCAATTGTTTCAGCTTGAAGAGAGAAGCTTTGGTTAAAGGTAATCCACCCAT
TTATCGTTTTGGAAAGACAATCTTCAGCATAAAGACAGCTCTGTACCTAACACTGGTACGGCACGTATGGTAGAAACAACTGCCTATGCTTTAC
TCACCAGTCTGAACTTGAAAGATATAAATTATGTTAACCCAGTCATCAAATGGCTATCAGAAGAGCAGAGGTATGGAGGTGGCTTTTATTCAACC
CAGGACACAATCAATGCCATTGAGGGCCTGACGGAATATTCACTCCTGGTTAAACAACTCCGCTTGAGTATGGACATCGATGTTTCTTACAAGCA
TAAAGGTGCCTTACATAATTATAAAATGACAGACAAGAATTTCCTTGGGAGGCCAGTAGAGGTGCTTCTCAATGATGACCTCATTGTCAGTACAG
GATTTGGCAGTGGCTTGGCTACAGTACATGTAACAACTGTAGTTCACAAAACCAGTACCTCTGAGGAAGTTTGCAGCTTTTATTTGAAAATCGAT
ACTCAGGATATTGAAGCATCCCACTACAGAGGCTACGGAAACTCTGATTACAAACGCATAGTAGCATGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAGGGAAGA
ATCATCATCTGGATCCTCTCATGCGGTGATGGACATCTCCTTGCCTACTGGAATCAGTGCAAATGAAGAAGACTTAAAAGCCCTTGTGGAAGGGG
TGGATCAACTATTCACTGATTACCAAATCAAAGATGGACATGTTATTCTGCAACTGAATTCGATTCCCTCCAGTGATTTCCTTTGTGTACGATTC
CGGATATTTGAACTCTTTGAAGTTGGGTTTCTCAGTCCTGCCACTTTCACAGTGTACGAATACCACAGACCAGATAAACAGTGTACCATGTTTTA
TAGCACTTCCAATATCAAAATTCAGAAAGTCTGTGAAGGAGCCGCGTGCAAGTGTGTAGAAGCTGATTGTGGGCAAATGCAGGAAGAATTGGATC
TGACAATCTCTGCAGAGACAAGAAAACAAACAGCATGTAAACCAGAGATTGCATATGCTTATAAAGTTAGCATCACATCCATCACTGTAGAAAAT
GTTTTTGTCAAGTACAAGGCAACCCTTCTGGATATCTACAAAACTGGGGAAGCTGTTGCTGAGAAAGACTCTGAGATTACCTTCATTAAAAAGGT
AACCTGTACTAACGCTGAGCTGGTAAAAGGAAGACAGTACTTAATTATGGGTAAAGAAGCCCTCCAGATAAAATACAATTTCAGTTCAGGTACA
TCTACCCTTTAGATTCCTTGACCTGGATTGAATACTGGCCTAGAGACACAACATGTTCATCGTGTCAAGCATTTTTAGCTAATTTAGATGAATTT
GCCGAAGATATCTTTTTAAATGGATGCTAAAATTCCTGAAGTTCAGCTGCATACAGTTTGCACTTATGGACTCCTGTTGTTGAAGTTCGTTTTTT
TGTTTTCTTCTTTTTTTAAACATTCATAGCTGGTCTTATTTGTAAAGCTCACTTTACTTAGAATTAGTGGCACTTGCTTTTATTAGAGAATGATT
TCAAATGCTGTAACTTTCTGAAATAACATGGCCTTGGAGGGCATGAAGACAGATACTCCTCCAAGGTTATTGGACACCGGAAACAATAAATTGGA
ACACCTCCTCAAACCTACCACTCAGGAATGTTTGCTGGGGCCGAAAGAACAGTCCATTGAAAGGGAGTATTACAAAAACATGGCCTTTGCTTGAA
AGAAAATACCAAGGAACAGGAAACTGATCATTAAAGCCTGAGTTTGCTTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면18b

SEQ ID NO:2
>gi|297270262|ref|XM_001095750.2| 예측: 마카카 물라타 보체 성분 5(C5), mRNA
CATGATTTCCTGCTACCTCCAACCATGGGCCTTTTGGGAATACTTTGTTTTTTAATCTTCCTGGGAAAAACTTGGGGACAGGAGCAAACATATGTCATT
TCAGCACCAAAAATATTCCGTGTTGGAGCATCTGAAAACATTGTGATTCAAGTTTATGGATACACTGAAGCATTTGATGCAACAATCTCTATTAAAAG
TTATCCTGATAAAAAATTTAGTTACTCCTCAGGCCATGTTCATTTATCCTCAGAGAATAAATTCCAAAACTCGGCAGTCTTAACAATACAACCAAAACA
ATTACCTGGAGGACAAAACCAAGTTTCTTATGTGTATTTGGAAGTTGTATCAAAGCATTTTTCAAAATCAAAAAAAATTCCAATAACCTATGACAATG
GATTTCTCTTCATTCATACAGACAAACCTGTTTATACTCCAGACCAATCAGTAAAGGTTAGAGTTTATTCGTTGAATGATGACTTGAAGCCAGCCAAAA
GAGAAACTGTCTTAACTTTCATAGATCCTGAAGGATCAGAAATTGACATGGTAGAAGAAATTGATCATATTGGAATTATCTCTTTTCCTGACTTCAAG
ATTCCGTCTAATCCTAGATATGGTATGTGGATGATCCAGGCTAAATATAAAGAGGACTTTTCAACAACTGGAACTGCATTTTTTGAAGTTAAAGAATA
TGTCTTGCCACATTTTTCTGTCTCAGTAGAACCAGAAAGTAATTTCATTGGTTATAAGAACTTTAAGAATTTTGAAATTACTATAAAAGCAAGATATTT
TTATAATAAAGTAGTCACTGAGGCTGATGTTTATATCACATTTGGAATAAGAGAAGACTTAAAAGATGATCAAAAAGAAATGATGCAAACAGCAATG
CAAAACACAATGTTGATAAATGGAATTGCTCAAGTCACATTTGATTCTGAAACAGCAGTCAAAGAACTGTCATACTACAGTTTAGAAGATTTAAACAA
CAAGTACCTTTATATTGCTGTAACAGTCATAGAGTCTACAGGTGGATTTTCTGAAGAGGCAGAAATACCTGGCATCAAATATGTCCTCTCTCCCTACA
AACTGAATTTGGTTGCTACTCCTCTTTTCCTGAAGCCTGGGATTCCATATTCCATCAAGGTGCAGGTTAAAGATGCGCTTGACCAGTTGGTAGGAGGG
GTCCCAGTAACACTGAATGCACAAACAATTGATGTCAACCAAGAGACATCTGACTTGGAGCCAAGGAAAAGTGTAACACGTGTTGATGATGGAGTA
GCTTCGTTTGTGGTTAATCTCCCATCTGGAGTGACGGTGCTGGAGTTTAATGTCAAAACTGATGCTCCAGATCTTCCAGACGAAAATCAGGCCAGGG
AAGGTTACCGAGCAATAGCATACTCATCTCTCAGCCAAAGTTACCTTTATATCGATTGGACTGATAACCACAAGGCTTTGCTAGTGGGAGAATATTTG
AATATTATTGTTACCCCCAAAAGCCCATATATTGACAAAATAACTCACTATAATTACTTGATTTTATCCAAGGGCAAAATTATCCACTTTGGCACAAGG
GAGAAACTTTCAGATGCATCTTATCAAAGTATAAACATTCCAGTAACGCAGAACATGGTTCCTTCATCCCGACTCCTGGTCTATTACATCGTCACAGG
AGAGCAGACAGCAGAATTAGTGTCTGATTCAGTCTGGTTAAATATTGAAGAAAAATGTGGCAACCAGCTCCAGGTTCATCTGTCTCCTGATGCAGAT
ACATATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCTCTTAATATGGTAACTGGGATGGATTCCTGGGTGGCATTAACAGCAGTGGACAGCGCTGTGTATGGAGTCC
AAAGAAGAGCCAAAAAGCCCTTGGAAAGAGTATTTCAATTCTTAGAGAAGAGTGATCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCTCAACAATGCCAATG
TGTTCCACCTAGCTGGACTTACCTTCCTCACTAATGCAAATGCAGATGACTCCCAAGAAAATGATGAACCTTGTAAAGAAATTATCAGGCCAAGAAGA
ATGCTACAAGAGAAGATAGAAGAAATAGCTGCTAAATATAAACATTTAGTAGTGAAGAAATGTTGTTACGATGGAGTCCGTATTAATCATGATGAA
ACCTGTGAGCAGCGAGCTGCACGGATTAGTGTAGGGCCGAGATGCGTCAAAGCTTTCACTGAATGTTGTGTCGTCGCAAGCCAGCTCCGTGCTAATA
ACTCTCATAAAGACTTGCAATTGGGAAGGCTACACATGAAGACCCTGTTACCAGTAAGCAAGCCAGAAATTCGGAGTTATTTTCCAGAAAGCTGGTT
ATGGGAAGTTCATCTTGTTCCCAGAAGAAAACAGTTGCAGTTTGCCCTACCTGATTCTGTAACTACCTGGGAAATTCAAGGTGTTGGCATTTCAAACA
GTGGTATATGTGTTGCTGATACTATTAAGGCAAAGGTGTTCAAAGATGTCTTCCTGGAAATGAATATACCATATTCTGTTGTACGAGGAGAACAGGT
CCAGTTGAAAGGAACTGTTTACAACTATAGGACTTCTGGGATGCAGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCTGTGGAGGGAATCTGCACTTCAGAAAGCCCA
GTCATTGATCATCAGGGCACAAAGTCCTCCAAATGTGTGCGACAGAAAGTAGAGGGCTCCTCTAATCACTTGGTGACCTTTACTGTGCTTCCTCTGGA
AATTGGCCTTCAGAACATCAATTTCTCACTGGAGACTTCGTTTGGAAAAGAAATCTTAGTAAAATCGTTACGAGTGGTGCCAGAAGGTGTCAAAAGG
GAAAGCTATTCTGGTATTACTTTGGATCCTAGGGGTATTTATGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCGAAAGGAGTTCCCATACAGGATACCATTAGA
TTTGGTCCCCAAAACAGAAATCAAAAGGATTTTGAGTGTAAAAGGACTGCTTGTAGGTGAGATCTTGTCTGCAGTTCTAAGTCGGGAAGGCATCAAT
ATCCTAACCCACCTCCCCAAAGGGAGTGCAGAGGCGGAGCTGATGAGCGTTGTCCCAGTATTCTATGTTTTTCACTACCTGGAAACAGGAAATCATT
GGAACATTTTTCATTCCGACCCATTAATTGAAAAGCGGAACCTGGAGAAAAAATTAAAAGAAGGGATGGTGAGCATTATGTCCTACAGAAATGCTG
ACTATTCTTACAGCGTGTGGAAGGGTGGCAGTGCTAGCACTTGGTTAACAGCTTTTGCTTTAAGAGTACTTGGACAAGTACATAAATATGTAGAGCA
GAACCAAAATTCAATATGTAATTCTTTATTGTGGCTGGTTGAGAATTATCAGTTAGATAATGGATCCTTCAAGGAAAATTCACAGTATCAACCAATAA
AATTACAGAAAATCAACACAGCTCTAATTAAAGCTGACACCTTTCTGCTTGAAAATACACTGCCAGCCCAGAGCACCTTTACATTGGCCATTTCTGCCT
ATGCTCTTTCCCTGGGAGATAAAACTCACCCACAGTTTTGTTCAATTGTTTCAGCTTTGAAGAGAGAAGCTTTGGTTAAAGGTAATCCACCCATTTATC
GTTTTTGGAAAGACAGTCTTCAACATAAAGACAGCTCTGTACCTAACACTGGTACAGCACGTATGGTAGAAACAACTGCCTATGCTTTACTCACCAGT
CTGAACTTGAAAGACATAAATTATGTTAACCCAATCATCAAATGGCTATCAGAAGAGCAGAGGTATGGAGGTGGCTTTTATTCAACCCAGGACACAA
TCAATGCCATCGAGGGCCTGACAGAATATTCACTCCTGGTTAAACAGCTCCGCTTGAATATGGACATCGATGTTGCTTACAAGCATAAAGGTCCCTTA
CATAATTATAAAATGACAGACAAGAATTTCCTTGGGAGGCCAGTAGAGGTGCTTCTCAATGATGACCTCGTTGTCAGTACAGGATTTGGCAGTGGCT
TGGCTACGGTACATGTAACAACTGTAGTTCACAAAACCAGTACCTCTGAGGAAGTTTGCAGCTTTTATTTGAAAATTGATACTCAGGATATTGAAGCA
TCCCACTACAGAGGCTACGGAAACTCTGATTACAAACGCATAGTAGCATGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAAGGAAGAATCATCTTCTGGATCCTCTC
ATGCAGTGATGGACATCTCCTTGCCTACTGGAATCAATGCAAATGAAGAAGACTTAAAAGCTCTTGTGGAAGGGGTGGATCAGCTATTCACTGATTA
CCAAATAAAAGATGGACATGTTATTCTGCAACTGAATTCGATCCCCTCCAGTGATTTCCTTTGTGTACGATTCCGGATTTTTGAACTCTTTGAAGTTGG
GTTTCTTAGTCCTGCCACTTTCACAGTGTATGAATACCACAGACCAGATAAACAGTGTACCATGTTTTATAGCACTTCCAATATCAAAATTCAGAAAGT
CTGTGAAGGAGCCACGTGCAAGTGTATAGAAGCTGATTGTGGGCAAATGCAGAAAGAATTGGATCTGACAATCTCTGCAGAGACTAGAAAACAAAC
AGCATGTAACCCAGAGATTGCATATGCTTATAAAGTTATCATCACATCCATCACTACAGAAAATGTTTTTGTCAAGTACAAGGCAACCCTTCTGGATAT
CTACAAAACTGGGGAAGCTGTTGCTGAAAAAGACTCTGAAATCACCTTCATTAAAAAGGTAACCTGCACTAACGCTGAGCTGGTGAAAGGAAGACA
GTACTTAATTATGGGGAAAGAAGCTCTCCAGATAAAATACAATTTCACTTTCAGGTACATCTACCCTTTAGATTCCTTGACCTGGATTGAATACTGGCC
TAGAGACACAACATGTTCATCGTGTCAAGCATTTTTAGCTAATTTAGATGAATTTGCTGAAGACATCTTTTTAAATGGATGCTAAAATTCCTGAAGTTC
AGCTGCATACAGTTTGCACTTATGGACTCCTGTTGTTGAAGTTTGTTTTTTTTTCTCGTTTTTTTGTCTTTAAACATTCACAGCTGGTCTTATTTGTAAAG
CTCACTTTACTTAGAATTAGTGGCACTTGCTTTTATTAGAGAATGATTTTAAACGCTGTAACTTTCTGAAATAACATGGCCTTGGAGGGCATGAAGAC
AGATACTCCTCCAAGGTTATTGGACACCGGAAACAATAAATTAGAACACCTCCTCAAACCTACCACTTAGGAATGTTTGCTGGAGCCGAAAGAACAG
TCCATTGAAATGGAGTATTACAAAAACATGGCCTTTGCTTGAAAGAAAATACCAGGGGACAGGAAACTGATCATTAAAGCCTGAGTTTGCTTTCAAA
CTGTGCTAAAAA

도면18c

SEQ ID NO:3>gi|291575171|ref|NM_010406.2| 무스 무스쿨루스 융혈 보체(Hc),
mRNATTTAAAAGGAAAGTGGTTACAGGGAGGCCATGCCCATGGGTTTATGCCGCTACCAGCCATGGGTCTTTGGGGAATACTTTGTCTTTTAATTTT
CCTGGACAAAACTTGGGGACAGGAACAAACCTACGTCATTTCAGCACCCAAAATCCTCCGGGTCGGCTCGTCTGAAAATGTGGTAATTCAAGTCCAT
GGCTACACTGAAGCATTTGATGCAACTCTTTCTCTAAAAAGCTATCCTGACAAAAAAGTCACCTTCTCTTCAGGCTATGTTAATTTGTCCCCGGAAAAC
AAATTCCAAAACGCGGCACTGTTGACACTACAGCCCAATCAAGTTCCTAGAGAAGAAAGCCCAGTCTCTCACGTGTATCTGGAAGTTGTGTCAAAAC
ACTTTTCAAAATCAAAGAAAATACCAATTACCTATAACAATGGAATTCTCTTCATCCATACAGACAAACCTGTTTACACGCCGGACCAGTCAGTAAAG
ATCAGAGTCTATTCTCTGGGTGACGACTTGAAGCCAGCCAAACGGGAGACTGTCTTAACTTTCATAGACCCCGAAGGATCAGAAGTTGACATTGTAG
AAGAAAATGATTACACCGGAATTATCTCTTTTCCTGACTTCAAGATTCCATCTAATCCCAAGTATGGTGTTTGGACAATTAAAGCTAACTATAAGAAG
GATTTTACAACAACTGGAACTGCATACTTTGAAATTAAAGAATATGTCTTGCCACGATTCTCTGTTTCAATAGAACTAGAAAGAACCTTCATTGGCTAT
AAAAACTTTAAGAACTTTGAAATCACTGTGAAAGCAAGATATTTTTATAATAAAGTGGTACCTGATGCTGAAGTGTATGCCTTTTTTGGATTGAGAGA
GGACATAAAAGATGAGGAGAAGCAGATGATGCACAAAGCCACACAAGCCGCAAAGTTGGTTGACGGAGTTGCTCAGATCTCTTTTGATTCTGAAAC
AGCAGTTAAAGAGCTGTCCTACAACAGTCTAGAAGACTTAAACAACAAGTACCTTTATATTGCAGTAACAGTCACAGAATCTTCAGGTGGATTTTCAG
AAGAGGCAGAAATCCCTGGAGTCAAATATGTCCTCTCTCCCTACACACTGAATTTGGTCGCTACTCCTCTTTTCGTGAAGCCCGGGATTCCATTTTCCA
TCAAGGCACAGGTTAAAGATTCACTCGAGCAGGCGGTAGGAGGGGTCCCAGTAACTCTGATGGCACAAACAGTCGATGTGAATCAAGAGACATCTG
ACTTGGAAACAAAGAGGAGCATCACTCATGACACTGATGGAGTAGCTGTGTTTGTGCTGAACCTCCCATCAAATGTGACGGTGCTAAAGTTTGAGAT
CAGAACTGATGACCCAGAACTTCCCGAAGAAAATCAAGCCAGCAAAGAGTACGAAGCAGTTGCGTACTCGTCTCTCAGCCAAAGTTACATTTACATC
GCTTGGACTGAAAACTACAAGCCCATGCTTGTGGGAGAATACCTGAATATTATGGTTACCCCCAAGAGCCCATATATCGACAAAATAACTCACTATAA
TTACTTGATTTTATCCAAAGGCAAAATTGTACAGTACGGCACAAGAGAGAAACTTTTCTCCTCAACTTATCAAAATATAAATATTCCAGTGACACAGA
ACATGGTTCCTTCAGCACGACTCCTGGTCTATTACATAGTCACAGGGGAGCAAACAGCAGAATTAGTGGCTGACGCAGTCTGGATAAATATTGAGGA
GAAGTGTGGCAACCAGCTCCAGGTCCATCTGTCTCCAGATGAATATGTGTATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCCCTTGACATGGTGACTGAAGCAGACT
CATGGGTAGCACTATCAGCAGTGGACAGAGCTGTGTATAAAGTCCAGGGAAACGCCAAAAGGGCCATGCAAAGAGTCTTTCAAGCTTTGGATGAAA
AGAGTGACCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCATGACAATGCAGATGTATTCCATCTAGCTGGGCTCACCTTCCTCACCAACGCAAACGCAGATG
ACTCCCATTATCGTGATGACTCTTGTAAAGAAATTCTCAGGTCAAAGAGAAACCTGCATCTCCTAAGGCAGAAAATAGAAGAACAAGCTGCTAAGTA
CAAACATAGTGTGCCAAAGAAATGCTGCTATGACGGAGCCCGAGTGAACTTCTACGAAACCTGTGAGGAGCGAGTGGCCCGGGTTACCATAGGCCC
TCTCTGCATCAGGGCCTTCAACGAGTGCTGTACTATTGCGAACAAGATCCGAAAAGAAAGCCCCCATAAACCTGTCCAACTGGGAAGGATCCACATT
AAGACCCTGTTACCAGTGATGAAGGCAGATATCCGAAGCTACTTTCCAGAGAGCTGGCTATGGGAAATTCATCGCGTTCCCAAAAGAAAACAGCTGC
AGGTCACGCTGCCTGACTCACTAACGACTTGGGAAATTCAAGGCATTGGCATTTCAGACAATGGTATATGTGTTGCTGATACACTCAAGGCAAAGGT
GTTCAAAGAAGTCTTCCTGGAGATGAACATACCATATTCTGTTGTGCGAGGAGAACAGATCCAATTGAAAGGAACTGTTTACAACTATATGACCTCA
GGGACAAAGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCTGTGGAGGGGATCTGCACTTCAGGAAGCTCAGCTGCTAGCCTTCACACCTCCAGGCCCTCCAGATGTG
TGTTCCAGAGGATAGAGGGCTCGTCCAGTCACTTGGTGACCTTCACCCTGCTTCCTCTGGAAATTGGCCTTCACTCCATAAACTTCTCACTAGAGACCT
CATTTGGGAAAGACATCTTAGTAAAGACATTACGGGTAGTGCCAGAAGGAGTCAAGAGGGAAAGCTATGCCGGCGTGATTCTGGACCCTAAGGGA
ATTCGTGGTATTGTTAACAGACGAAAGGAATTCCCATACAGGATCCCATTAGATTTGGTCCCCAAGACCAAAGTTGAAAGGATTTTGAGTGTCAAAG
GACTGCTTGTAGGGGAGTTCTTGTCCACGGTTCTGAGTAAGGAAGGCATCAACATCCTAACCCACCTCCCCAAGGGCAGTGCAGAGGCAGAGCTCAT
GAGCATAGCTCCGGTGTTCTATGTTTTCCACTACCTGGAAGCAGGAAACCATTGGAATATTTTCTATCCTGATACACTGAGTAAAAGACAGAGCCTGG
AGAAAAAAATAAAACAAGGGGTGGTGAGCGTCATGTCCTACAGAAACGCTGACTATTCCTACAGCATGTGGAAGGGGGCGAGCGCTAGTACCTGG
CTGACAGCTTTTGCTCTGAGAGTGCTTGGACAGGTGGCCAAGTATGTAAAACAGGATGAAAACTCAATTTGTAACTCTTTGCTATGGCTGGTTGAGA
AGTGTCAGCTGGAAAACGGCTCTTTCAAGGAAAATTCCCAATATCTACCAATAAAATTACAGGGTACTTTGCCTGCTGAAGCCCAAGAGAAAACTTT
GTATCTTACAGCCTTTTCTGTGATTGGAATTAGAAAGGCAGTTGACATATGCCCCACCATGAAAATCCACACAGCGCTAGATAAAGCCGACTCCTTCC
TGCTTGAAAACACCCTGCCATCCAAGAGCACCTTCACACTGGCCATTGTAGCCTATGCTCTTTCCCTAGGAGACAGAACCCACCCGAGGTTTCGTCTA
ATTGTGTCGGCCCTGAGGAAGGAAGCTTTTGTTAAAGGTGATCCGCCCATTTACCGTTACTGGAGAGATACCCTCAAACGTCCAGACAGCTCTGTGCC
CAGCAGCGGCACAGCAGGTATGGTTGAAACCACAGCCTATGCTTTGCTCGCCAGCCTGAAACTGAAGGATATGAATTACGCCAACCCCATCATCAAG
TGGCTATCTGAAGAGCAGAGGTATGGAGGCGGCTTTTATTCCACCCAGGATACGATTAATGCCATCGAGGGCCTGACAGAATATTCACTCCTGTTAA
AACAAATTCATTTGGATATGGACATCAATGTCGCCTACAAACACGAAGGTGACTTCCACAAGTATAAGGTGACAGAGAAGCATTTCCTGGGGAGGCC
AGTGGAGGTATCTCTCAATGATGACCTTGTTGTCAGCACAGGCTACAGCAGTGGCTTGGCCACAGTATATGTAAAAACTGTGGTTCACAAAATTAGT
GTCTCTGAGGAATTTTGCAGCTTTTACTTGAAAATTGATACCCAAGATATTGAAGCATCCAGCCACTTCAGGCTCAGTGACTCTGGATTCAAGCGCAT
AATAGCATGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAAGGAGGAGTCAACATCCGGGTCCTCCCATGCAGTAATGGATATATCACTGCCGACTGGAATCGGAGC
AAACGAGGAAGATTTACGGGCTCTTGTGGAAGGAGTGGATCAACTACTAACTGATTACCAGATCAAAGATGGCCATGTCATTCTGCAACTGAATTCG
ATCCCCTCCAGAGATTTCCTCTGTGTCCGGTTCCGGATATTTGAACTTTTCCAAGTTGGGTTTCTGAATCCTGCTACCTTCACGGTGTACGAGTATCACA
GACCAGATAAGCAGTGCACCATGATTTATAGCATTTCTGACACCAGGCTTCAGAAAGTCTGTGAAGGAGCAGCTTGCACATGTGTGGAAGCTGACTG
TGCGCAACTGCAGGCAGAAGTAGACCTAGCCATCTCTGCAGACTCCAGAAAAGAGAAAGCCTGTAAACCAGAGACTGCATATGCTTATAAAGTCAG
GATCACATCAGCCACTGAAGAAAATGTTTTTGTCAAGTACACTGCGACTCTTCTGGTCACTTACAAAACAGGGGAAGCTGCTGATGAGAATTCGGAG
GTCACCTTCATTAAAAAGATGAGCTGTACCAATGCCAACCTGGTGAAAGGGAAGCAGTATTTAATCATGGGCAAAGAGGTTCTGCAGATCAAACAC
AATTTCAGTTTCAAGTATATATACCCTCTAGATTCCTCCACCTGGATTGAATATTGGCCCACAGACACAACGTGTCCATCCTGTCAAGCATTTGTAGAG
AATTTGAATAACTTTGCTGAAGACCTCTTTTTAAACAGCTGTGAATGAAAAGTTCTGCTGCACGAAGATTCCTCCTGCGGCGGGGGGATTGCTCCTCC
TCTGGCTTGGAAACCTAGCCTAGAATCAGATACACTTTCTTTAGAGTAAAGCACAAGCTGATGAGTTACGACTTTGTGAAATGGATAGCCTTGAGGG
GAGGCGAAAACAGGTCCCCCAAGGCTATCAGATGTCAGTGCCAATAGACTGAAACAAGTCTGTAAAGTTAGCAGTCAGGGGTGTTGGTTGGGGCCG
GAAGAAGAGACCCACTGAAACTGTAGCCCCTTATCAAAACATATCCTTGCTTGAAAGAAAAATACCAAGGACAGAAAATGCCATAAAATCTTGACTT
TGCACTC

도면18d

SEQ ID NO:4>gi|392346248|ref|XM_345342.4| 예측: 라투스 노르베지쿠스 보체 성분 5(C5),
mRNAATGGATAGCACAGAGACCGACAGATGTCCTACAGCCCGCCATCATCTTTCCGGAAACATTAACTCAGTGCTTGCTGCCCTTGTAGGTGGGTTT
TCGGAAGAGGCAGAAATTCCTGGCATCAAATACGTCCTCTCTCCCTATACACTGAATTTGGTCGCTACCCCTCTTTTCCTGAAGCCTGGGATTCCATTT
TCCATCAAGGTACAGGTTAAGGATTCACTCGAGCAGTTGGTAGGAGGGGTCCCAGTAACTCTGATGGCACAAACAGTCAATGTGAATCAAGAGACA
TCTGACTTGGAACCAAAGAGGAGCATCACACACTCTGCTGATGGAGTGGCTTCATTTGTGGTGAACCTCCCATCAGAAGTGACATCACTGAAGTTTG
AGGTCAAAACTGATGCCCCGGAACTTCCCGAAGAAAATCAAGCCAGCAAAGAATATGAAGCAGTTACATACTCATCCCTCAGCCAGAGTTACATTTA
CATTGGCTGGACTGAAAACTACAAGCCCATGCTTGTGGGAGAATATCTGAATATTATCGTCACCCCCAAGAGTCCATATATTGACAAAATAACTCACT
ATAATTACTTGATTTTATCCAAAGGCAAAATTGTACAGTATGGCACAAAGGAGAAACTTCTCTATTCATCTTATCAAAATATAAACATCCCAGTGACAC
AGGACATGGTTCCTTCAGCGCGGCTCCTGGTCTATTACATAGTCACGGGGGAGCAGACAGCAGAATTGGTGGCTGACGCAGTCTGGATAAACATTG
AGGAGAAGTGTGGCAACCAGCTCCAGGTCCATCTGTCTCCAGATAAAGACGTGTATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCCCTTGACATGGTGACTGAAGC
AGACTCATGGGTGGCACTATCTGCGGTGGACAGCGCTGTGTATGGAGTCCGGGGAAAAGCCAAAAGGGCCATGCAAAGAGTGTTCCAAGCTTTTGA
TGACAAGAGTGACCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCGTGACAATGTAGATGTATTCCATCTAGCTGGGCTCACCTTCCTCACCAATGCAAACGCA
GATGACTCCCAATACCACGATGACTCTTGTAAGGAAATTCTCAGGCCAAAGAGAGACCTGCAGCTCCTGCATCAGAAAGTGGAAGAACAAGCTGCT
AAATACAAACACCGTGTGCCCAAGAAATGCTGTTATGATGGAGCCCGAGAAAACAAATACGAAACCTGTGAGCAGCGAGTTGCCCGGGTGACCATA
GGCCCACACTGCATCAGGGCCTTCAACGAGTGTTGTACTATTGCGGATAAGATCCGAAAAGAAAGCCACCACAAAGGCATGCTGTTGGGAAGGATC
CAAATAAAGGCCCTGTTACCAGTGATGAAGGCAGAAATCCGAAGCTACTTTCCAGAGAGCTGGCTATGGGAAGTTCATCGTGTTCCCAAAAGAAACC
AGCTGCAGGTTGCACTGCCTGACTCACTGACGACCTGGGAAATTCAAGGCATCGGCATCTCAGACAATGGTATATGTGTTGCTGACACACTCAAGGC
AAAGGTGTTCAAAGATGTCTTCCTGGAGATGAACATACCATATTCTGTTGTACGAGGGGAGCAGATCCAATTGAAGGGAACCGTTTACAATTATAGG
ACCTCTGGGACAATGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCCGTGGAGGGAATCTGCACTCCAGGAAGCTCGGCTGCTAGCCCTCAGACCTCTAGGTCCTCCAG
ATGTGTGCGCCAGAGAATAGAGGGCTCCTCCAGTCACTTGGTGACCTTCAGCCTGCTTCCTCTGGAAATTGGCCTTCACTCCATAAACTTCTCACTAGA
GACTTCATTTGGGAAAGAAATCTTAGTGAAGACATTACGGGTAGTGCCAGAAGGGATCAAAAGGGAAAGCTATGCTGGTGTGACTCTGGACCCCAG
GGGAGTTTATGGTATTGTTAACAGACGAAAGGAATTCCCATACAGGATACCATTAGATTTGGTCCCCAAAACCAACGTCAAAAGGATTTTGAGTGTA
AAAGGACTGCTTATAGGGGAATTCTTGTCCACGGTTCTGAGTAAAGAAGGCATCGACATCCTAACCCACCTCCCCAAGGGCAGCGCCGAGGCAGAA
CTCATGAGCATAGTCCCGGTGTTCTACGTTTTCCACTACCTGGAAGCAGGAAACCATTGGAATATTTTCCACCCTGATACGTTAGCTAGAAAACAGAG
CCTGCAGAAAAAAATAAAAGAAGGGCTGGTGAGCGTCATGTCCTACAGAAACGCTGACTATTCCTACAGCATGTGGAAGGGAGCAAGCTCTAGTGC
CTGGCTGACAGCTTTTGCTCTGAGAGTGCTTGGACAGGTGAACAAGTATGTGAAACAAGACCAATACTCGATCTGTAACTCCTTGTTATGGCTGATTG
AGAAGTGTCAGCTGGAAAACGGATCTTTCAAGGAAAATTCCCAATATCTACCAATAAAATTACAGGGTACTTTGCCTGCTGAAGCCCAAGAGAACAC
TTTATATCTTACAGCCTTTTCTGTGATTGGAATTAGAAAGGCTATTGGCATATGCCCCACGGAGAAAATCTACACAGCGCTGGCTAAAGCTGACTCCT
TCCTACTTGAAAGGACCCTGCCTTCCAAGAGCACCTTCACCCTGGCCATTGTGGCCTATGCTCTCTCCCTGGGAGACAGAACCCACCCGAAGTTTCGTT
CTATTGTGTCAGCCCTGAAGAGGGAAGCTTTGGTTAAAGGAGACCCGCCCATTTACCGTTTCTGGAGAGACACTCTCCAACGTCCAGACAGCTCAGC
ACCCAACAGCGGCACAGCAGGTATGGTAGAAACCACGGCCTATGCTTTGCTCACCAGCCTGAACCTGAAGGAGACGAGTTATGTCAACCCGATCATC
AAGTGGCTATCTGAGGAGCAGAGGTATGGAGGCGGCTTTTATTCCACCCAGGATACCATTAACGCCATCGAGGGCCTGACAGAGTATTCACTCCTGG
TTAAACAACTTCATTTGGATATGGATATCAATGTCTCCTACAAACACAAAGGGGATTTCTACCAGTATAAAGTGACAGAGAAGAACTTCCTCGGGAG
GCCAGTGGAGGTACCCCTCAATGATGACCTCATCGTCACCACAGGCTATAGCAGTGGCTTGGCTACAGTATATGTAAAAACTGTGGTTCACAAAACT
AGTGTCGCTGAGGAATTTTGCAGCTTTTACTTGAAAATTGATACCCAAGAAGTTGAAGCCTCCAGCTACCTCAGCTACAGTGACTCGGGACACAAGC
GCATAATAGCCTGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAAGGAGGAGTCAGCATCTGGGTCCTCCCATGCAGTAATGGATATACTGCTGCCGACCGGAATCG
GAGCAAACCAAGAAGATTTACGAGCTCTTGTGGAAGGAGTAGATCAACTCCTAACTGATTACCAGATCAAAGACAGTCATGTTATTCTGCAATTGAA
TTCGATTCCCTCCAGAGATTTCCTTTGTGTTCGGTTCCGGATATTTGAACTTTTCCAAGTTGGGTTTCTGAATCCTGCTACGTTCACGGTGTACGAGTAT
CACAGACCAGATAAGCAGTGTACCATGATTTACAGCACTTCTGACACCAACCTTCAGAGAGTCTGTGAAGGAGCGGCATGCAAATGCGTTGAAGCTG
ATTGTGGGCAACTGCAGGCAGAACTGGACCTGGCCATCTCTGCAGACACCAGGAAAGAAACAGCATGTAAACCAGAGATTGCATATGCTTATAAGG
TCAGGATCACGTCGGCCACGGAAGAAAACATTTTTGTCAAGTACACTGCGACGCTTCTGGATATTTACAAAACAGGGGAAGCCGCTGCTGAGAAGG
ACTCTGAGATCACCTTCATTAAAAAGATAAGCTGTACCAACGCCAACCTGGTGAAAGGAAAGCAATATTTAATCATGGGCAAAGAGGCTCTGCAGAT
CAAACACAATTTCAGTTTCAAGTATATATACCCTCTAGATTCCTCCACCTGGATTGAATATTGGCCCACAGACACAACGTGTCCATCCTGCCAAGCGTT
TGTAGCTAATTTGGACGAGTTCGCTGAAGACATCTTTCTAAATGGCTGTGAAAATGCCTGAGGAAGTTCTGCTGCGTGGCCTTCCCGGGTACTCCTGT
TGGTGGCTCCTAGGAGCCAGGATCGCTTGGAAACTTAGCCTAGAATCGGATACATTTTCTTTATAGTAAAGCGTAAGTTGAAGAGTTACTTTGTGAA
ACAAAATAGCCTTGTGGAGAGCCGAAGGCAGGTCCCCAAGGCTATTGGACATCAGCACCAATAAGCTGGAACAAGTCTGTAACGTTAGCAGCCAG
GGGTGTTTGTTGGGGCCGGAAGAAGAGACTCACTGAAATTGTAGCCCCTTAGGAAAACATGGTCTTGCTTGAAAAAAAAAATACCAAGGACAGAAA
ATGCCATAAAAGCTTGACTTTGCACTCAACTGTA

도면18e

SEQ ID NO:5 SEQ ID NO: 1의 역상보물

TTTTTTTTTTTTTTTTTTGAAAGCAAACTCAGGCTTTAATGATCAGTTTCCTGTTCCTTGGTATTTTCTTTCAAGCAAAGGCCATGTTTTTGTAATACTCCC
TTTCAATGGACTGTTCTTTCGGCCCCAGCAAACATTCCTGAGTGGTAGGTTTGAGGAGGTGTTCCAATTTATTGTTTCCGGTGTCCAATAACCTTGGAG
GAGTATCTGTCTTCATGCCCTCCAAGGCCATGTTATTTCAGAAAGTTACAGCATTTGAAATCATTCTCTAATAAAAGCAAGTGCCACTAATTCTAAGTA
AAGTGAGCTTTACAAATAAGACCAGCTATGAATGTTTAAAAAAAGAAGAAAACAAAAAAACGAACTTCAACAACAGGAGTCCATAAGTGCAAACTG
TATGCAGCTGAACTTCAGGAATTTTAGCATCCATTTAAAAAGATATCTTCGGCAAATTCATCTAAATTAGCTAAAAATGCTTGACACGATGAACATGT
TGTGTCTCTAGGCCAGTATTCAATCCAGGTCAAGGAATCTAAAGGGTAGATGTACCTGAAACTGAAATTGTATTTTATCTGGAGGGCTTCTTTACCCA
TAATTAAGTACTGTCTTCCTTTTACCAGCTCAGCGTTAGTACAGGTTACCTTTTTAATGAAGGTAATCTCAGAGTCTTTCTCAGCAACAGCTTCCCCAGT
TTTGTAGATATCCAGAAGGGTTGCCTTGTACTTGACAAAAACATTTTCTACAGTGATGGATGTGATGCTAACTTTATAAGCATATGCAATCTCTGGTTT
ACATGCTGTTTGTTTTCTTGTCTCTGCAGAGATTGTCAGATCCAATTCTTCCTGCATTTGCCCACAATCAGCTTCTACACACTTGCACGCGGCTCCTTCA
CAGACTTTCTGAATTTTGATATTGGAAGTGCTATAAAACATGGTACACTGTTTATCTGGTCTGTGGTATTCGTACACTGTGAAAGTGGCAGGACTGAG
AAACCCAACTTCAAAGAGTTCAAATATCCGGAATCGTACACAAAGGAAATCACTGGAGGGAATCGAATTCAGTTGCAGAATAACATGTCCATCTTTG
ATTTGGTAATCAGTGAATAGTTGATCCACCCCTTCCACAAGGGCTTTTAAGTCTTCTTCATTTGCACTGATTCCAGTAGGCAAGGAGATGTCCATCACC
GCATGAGAGGATCCAGATGATGATTCTTCCCTGCTGGGCTTGTAGCTGGCACATGCTACTATGCGTTTGTAATCAGAGTTTCCGTAGCCTCTGTAGTG
GGATGCTTCAATATCCTGAGTATCGATTTTCAAATAAAAGCTGCAAACTTCCTCAGAGGTACTGGTTTTGTGAACTACAGTTGTTACATGTACTGTAGC
CAAGCCACTGCCAAATCCTGTACTGACAATGAGGTCATCATTGAGAAGCACCTCTACTGGCCTCCCAAGGAAATTCTTGTCTGTCATTTTATAATTATG
TAAGGCACCTTTATGCTTGTAAGAAACATCGATGTCCATACTCAAGCGGAGTTGTTTAACCAGGAGTGAATATTCCGTCAGGCCCTCAATGGCATTGA
TTGTGTCCTGGGTTGAATAAAAGCCACCTCCATACCTCTGCTCTTCTGATAGCCATTTGATGACTGGGTTAACATAATTTATATCTTTCAAGTTCAGACT
GGTGAGTAAAGCATAGGCAGTTGTTTCTACCATACGTGCCGTACCAGTGTTAGGTACAGAGCTGTCTTTATGCTGAAGATTGTCTTTCCAAAAACGAT
AAATGGGTGGATTACCTTTAACCAAAGCTTCTCTCTTCAAAGCTGAAACAATTGAACGAAACTGTGGGTGAGTTTTATCTCCCAGGGAAAGAGCATA
CGCAGAAATGGCCAATGTAAAGGTGCTCTGGGCTGGCAGTGTATTTTCAAGCAGAAAGTTGTCAGCTTTAATTAGAGCTGTGTCGATTTTCACCAGG
GGGCATATATCGAAAGCCTTTCTAATTCCAATCACAGTAAAGGCTGTAAGATATAAGCTGTTCTCTCGGGCTTCAACAGGCAAGGTACCCTGTAATTT
TATTGGTTGATACTGTGAATTTTCCTTGAAAGATCCATTATCTAATTGATAATTCTCAACTAGCCACAATAAAGAATTACAAATTGAATTTTGGTTCTGC
TCTACGTATTTATTTACTTGTCCAAGTACTCTTAAAGCAAAAGCTGTTAACCAAGTGCTAGCACTTCCACCCTTCCACACACTGTAAGAGTAGTCAGCA
TTTCTGTAGGACATAATGCTCAACATCCCTTCTTTTAATTTTTTCTTCAGTTTCTGCTTTTCAATTAATGGGTCAGAATGAAAAATGTTCCAATGATTTCC
TGTTTCCAGGTAGTGAAAAACATAGAATACTGGGACAACGCTCATCAGCTCCGCCTCTGCACTCCCTTTGGGGAGGTGGGTTAGGATATTGATGCCT
TCCTGACTTAGAACTGCAGACAAGATCTCACCTACAAGCAGTCCTTTTACACTCAAAATCCTTTTGATTTCTGTTTTGGGGACCAAATCTAAGGGTATC
CTGTATGGGAACTCCTTTCGTCTGCTAATGGTACCATAAATACCCCTAGGATCCAAAGTAACACCAGAATAGCTTTCCCTTTTGACACCTTCTGGCACC
ACTCGTAATGTTTTTACTAAGATTTCTTTTCCAAACCAAGTCTCCAGTGAAAAATTGATGTTGTGAAGGCCAATTTCCAGAGGAAGCACAGTGAATGT
CACCAAGTGACTGGAGGAGCCCTCTACTTTCTGGCGCACACATTTGGAGGACTTTGTGCCCTGATGATCAATGACTGGGCTTTCCGAAGTGCAGATTC
CCTCCACAGCAGACATTTTAACACAGAACTGCATCCCAGAAGTCCTATAGTTGTAAACAGTTCCTTTCAATTGGATCTGTTCTCCTCGTACAACAGAAT
ATGGTATATTCATTTCCAGGAAGACATCTTTGAACACCTTTGCCTTGACAGTATCAGCAACACATATACCAGTGTTTGAAATGCCAACGCCTTGAATTT
CCCAGGTGGTTAGAGAATCAGGTAGGGCAAACTGCAACTGTTTTCTTCTGGGAACAAGATGAACTTCCCACAACCAGCTTTCTGGAAAATAACTCCG
AATTTCTGGCTTGCTTACTGGTAACAGGGTCTTCATGTGTAGCCTTCCCAATTGCATGTCTTTATGAGAGATATTAGCACGGAGCTGGCTTGCGACGA
CACAACATTCAGTGAAAGCTTTGATGCATCTTGGCCCTAAACTAATCCGTGCAGCTCGCTGCTCACAGGTTTCATCATTATTAACGCAGGCTCCATCGT
AACAACATTTCTTCACTACTGAATGTTTATATTTAGCAGCTATTTCTTCTATCTTCTTTTGCAGCGTTCTTCTTGGCCTGAGAATTTCTTTACAAGGTTCA
TCATTTTCTTGGGAGTCATCTGCATTTGCATTAGTGAGGAAGGTAAGTCCAGCTAGGTGGAACACATTGGCATTGTTGAGGCCACCACCTGCCCCACA
GCCCAGATCACTCTTCTCTAAGAATTGAAATACTCTTTCCAAGGGCTTTTTGGCTCCTCTTTGGACTCCATACACAGCACTGTCCACTGCTGCTAATGCC
ACCCAGGAATCCATTCCAGTTGCCATATTAAGAGACACAGTTTGGCCTGGAGAATATGCATCTGCATCAGGAGACAGATGAACCTGGAGCTGGTTGC
CACATTTTTCTTCAATATTTAACCAGACTGAATCAGACACTAATTCTGCTGTCTGTTCTCCTGTGACGATGTAATAGACCAGAAGTCGGGATGAAGGA
ACCATGTTCTGTGTTACTGGAATGTTTATACTTTGATAAGATGCATCTGAAAATTTCTCCCTCGTGCCAAAGTGGATAATTTTGCCCTTGGATAAAATC
AAGTAATTATAGTGAGTTATTTTGTCAATATATGGGCTTTTGGGGGTAACAATAATATTCAGATGTTCTCCCACTAGCAAAGCCTTATGGTTATCAGTC
CAATCAATATAAAGGTAACTTTGGCTGAGAGATGAGTATGCTATTGCTCGGTAACCTTCCCTGGCCTGATTTTCTTCTGGAAGATCTGGAGCATCAGT
TTTGACATTAAACTCCAGCACCGTCACTCCAGATGGGAGATTAAGCACAAAGGAAGCTACTCCATCATCAACACGTGTTACACTTTTGCTTGGATCCA
AGTCAGATGTCTCTTGGTTTACATCAATTGTTTGTGCATTCAGTGTTACTGGGACTCCTCCTACCAACTGGTCAAGCGAATCTTTAACCTGCACCTTGAT
GGGATATGGAATCCCAGGCTTCAGGAAAAGAGGAGTAGCAACCAAATTCAGTTTGTAGGGAGAGAGGACATATTTGATGCCAGGTATTTCTGCCTC
TTCAGAAAATCCACCTGTAGACTCTATGACTGTTACAGCAATATAAAGGTACTTGTTGTTTAAATCTTCTAAACTGTAGTATGACAGTTCTTTGACTGC
TGTTTCAGAATCAAATGTGACTTGAGCAATTCCATTTATCAACATTGTGTTTTGCATTGCTGTTTGCATCATTTCTTTTTGATCATCTTTTAAGTCTTCTC
TTATTCCAAATGTGATATAAACGTCAGCCTCAGTGACTACTTTATTATAAAAATATCTTGCTTTTATAGTAATTTCAAAATTCTTAAAGTTCTTGTAACC
AATGAAATTATATTCTGGCTCGATTGAGACAGAAAAATGTGGCAAGACATATTCTTTAACTTCAAAATATGCGGTTCCAGTTGTTGAAAAGTCCTCTT
TATATTTAGCCTTGATCGTCCACATACCATATCTAGGATTAGACGGAATCTTGAAGTCAGGAAAAGAGATAATTCCAATATGATCAATTTCTTCTACCA
TGTCAACTTCTGATCCTTCAGGATCTATGAAAGTTAAGACAGTTTCTCTTTTGGCTGGCTTCAAGTCGTCATTCAACGAATAAACTCTAACTTTTACTGA
CTGGTCTGGAGTATAAACAGGTTTGTCTGTATGAATGAAGAGAAATCCATTGTCATAGGTTATTGGCATTCTTTTTGATTTTGAAAAATGCTTTGATAC
AACTTCCAAATACACATAAGAAACTGGGTTTTGTCCTCCAGGCAATTGTTTTGGTTGTATTGTTAAGATTGCAGAGTTTTGGAATTTATTCTCTGAGGA
TAAATGAACATGGCCTGAGGAGTAACTAAATTTTTTATCAGGATAACTTTTAATAGAGATTGTTGCTCATCAAATGCTTCAGTGTATCCATAAACTTGAA
TCACAATATTTTCAGATGCTCCAACACGGAATATTTTTGGTGCTGAAATGACATATGTTTGCTCCTGTCCCCAGGTTTTCCCCAGGAAGATTAAAAAAC
AAAGTATTCCCAAAAGGCCCATGGTTGGAGGTAGCAGGAAACCACGGATATA

도면18f

SEQ ID NO:6 SEQ ID NO: 2의 역상보물

TTTTTAGCACAGTTTGAAAGCAAACTCAGGCTTTAATGATCAGTTTCCTGTCCCCTGGTATTTTCTTTCAAGCAAAGGCCATGTTTTTGTAATACTCCAT
TTCAATGGACTGTTCTTTCGGCTCCAGCAAACATTCCTAAGTGGTAGGTTTGAGGAGGTGTTCTAATTTATTGTTTCCGGTGTCCAATAACCTTGGAGG
AGTATCTGTCTTCATGCCCTCCAAGGCCATGTTATTTCAGAAAGTTACAGCGTTTAAAATCATTCTCTAATAAAAGCAAGTGCCACTAATTCTAAGTAA
AGTGAGCTTTACAAATAAGACCAGCTGTGAATGTTTAAAGACAAAAAAACGAGAAAAAAAAACAAACTTCAACAACAGGAGTCCATAAGTGCAAAC
TGTATGCAGCTGAACTTCAGGAATTTTAGCATCCATTTAAAAAGATGTCTTCAGCAAATTCATCTAAATTAGCTAAAAATGCTTGACACGATGAACAT
GTTGTGTCTCTAGGCCAGTATTCAATCCAGGTCAAGGAATCTAAAGGGTAGATGTACCTGAAAGTGAAATTGTATTTTATCTGGAGAGCTTCTTTCCC
CATAATTAAGTACTGTCTTCCTTTCACCAGCTCAGCGTTAGTGCAGGTTACCTTTTTAATGAAGGTGATTTCAGAGTCTTTTTCAGCAACAGCTTCCCCA
GTTTTGTAGATATCCAGAAGGGTTGCCTTGTACTTGACAAAAACATTTTCTGTAGTGATGGATGTGATGATAACTTTATAAGCATATGCAATCTCTGG
GTTACATGCTGTTTGTTTTCTAGTCTCTGCAGAGATTGTCAGATCCAATTCTTTCTGCATTTGCCCACAATCAGCTTCTATACACTTGCACGTGGCTCCTT
CACAGACTTTCTGAATTTTGATATTGGAAGTGCTATAAAACATGGTACACTGTTTATCTGGTCTGTGGTATTCATACACTGTGAAAGTGGCAGGACTA
AGAAACCCAACTTCAAAGAGTTCAAAAATCCGGAATCGTACACAAAGGAAATCACTGGAGGGGATCGAATTCAGTTGCAGAATAACATGTCCATCTT
TTATTTGGTAATCAGTGAATAGCTGATCCACCCCTTCCACAAGAGCTTTTAAGTCTTCTTCATTTGCATTGATTCCAGTAGGCAAGGAGATGTCCATCA
CTGCATGAGAGGATCCAGAAGATGATTCTTCCTTGCTGGGCTTGTAGCTGGCACATGCTACTATGCGTTTGTAATCAGAGTTTCCGTAGCCTCTGTAG
TGGGATGCTTCAATATCCTGAGTATCAATTTTCAAATAAAAGCTGCAAACTTCCTCAGAGGTACTGGTTTTGTGAACTACAGTTGTTACATGTACCGTA
GCCAAGCCACTGCCAAATCCTGTACTGACAACGAGGTCATCATTGAGAAGCACCTCTACTGGCCTCCCAAGGAAATTCTTGTCTGTCATTTTATAATTA
TGTAAGGGACCTTTATGCTTGTAAGCAACATCGATGTCCATATTCAAGCGGAGCTGTTTAACCAGGAGTGAATATTCTGTCAGGCCCTCGATGGCATT
GATTGTGTCCTGGGTTGAATAAAAGCCACCTCCATACCTCTGCTCTTCTGATAGCCATTTGATGATTGGGTTAACATAATTTATGTCTTTCAAGTTCAG
ACTGGTGAGTAAAGCATAGGCAGTTGTTTCTACCATACGTGCTGTACCAGTGTTAGGTACAGAGCTGTCTTTATGTTGAAGACTGTCTTTCCAAAAAC
GATAAATGGGTGGATTACCTTTAACCAAAGCTTCTCTCTTCAAAGCTGAAACAATTGAACAAAACTGTGGGTGAGTTTTATCTCCCAGGGAAAGAGC
ATAGGCAGAAATGGCCAATGTAAAGGTGCTCTGGGCTGGCAGTGTATTTTCAAGCAGAAAGGTGTCAGCTTTAATTAGAGCTGTGTTGATTTTCTGT
AATTTTATTGGTTGATACTGTGAATTTTCCTTGAAGGATCCATTATCTAACTGATAATTCTCAACCAGCCACAATAAAGAATTACATATTGAATTTTGGT
TCTGCTCTACATATTTATGTACTTGTCCAAGTACTCTTAAAGCAAAAGCTGTTAACCAAGTGCTAGCACTGCCACCCTTCCACACGCTGTAAGAATAGT
CAGCATTTCTGTAGGACATAATGCTCACCATCCCTTCTTTTAATTTTTCTCCAGGTTCCGCTTTTCAATTAATGGGTCGGAATGAAAAATGTTCCAATG
ATTTCCTGTTTCCAGGTAGTGAAAAACATAGAATACTGGGACAACGCTCATCAGCTCCGCCTCTGCACTCCCTTTGGGGAGGTGGGTTAGGATATTGA
TGCCTTCCCGACTTAGAACTGCAGACAAGATCTCACCTACAAGCAGTCCTTTTACACTCAAAATCCTTTTGATTTCTGTTTTGGGGACCAAATCTAATG
GTATCCTGTATGGGAACTCCTTTCGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCATAAATACCCCTAGGATCCAAAGTAATACCAGAATAGCTTTCCCTTTTGA
CACCTTCTGGCACCACTCGTAACGATTTTACTAAGATTTCTTTTCCAAACGAAGTCTCCAGTGAGAAATTGATGTTCTGAAGGCCAATTTCCAGAGGA
AGCACAGTAAAGGTCACCAAGTGATTAGAGGAGCCCTCTACTTTCTGTCGCACACATTTGGAGGACTTTGTGCCCTGATGATCAATGACTGGGCTTTC
TGAAGTGCAGATTCCCTCCACAGCAGACATTTTAACACAGAACTGCATCCCAGAAGTCCTATAGTTGTAAACAGTTCCTTTCAACTGGACCTGTTCTCC
TCGTACAACAGAATATGGTATATTCATTTCCAGGAAGACATCTTTGAACACCTTTGCCTTAATAGTATCAGCAACACATATACCACTGTTTGAAATGCC
AACACCTTGAATTTCCCAGGTAGTTACAGAATCAGGTAGGGCAAACTGCAACTGTTTTCTTCTGGGAACAAGATGAACTTCCCATAACCAGCTTTCTG
GAAAATAACTCCGAATTTCTGGCTTGCTTACTGGTAACAGGGTCTTCATGTGTAGCCTTCCCAATTGCAAGTCTTTATGAGAGTTATTAGCACGGAGC
TGGCTTGCGACGACACAACATTCAGTGAAAGCTTTGACGCATCTCGGCCCTACACTAATCCGTGCAGCTCGCTGCTCACAGGTTTCATCATGATTAAT
ACGGACTCCATCGTAACAACATTTCTTCACTACTAAATGTTTATATTTAGCAGCTATTTCTTCTATCTTCTCTTGTAGCATTCTTCTTGGCCTGATAATTT
CTTTACAAGGTTCATCATTTTCTTGGGAGTCATCTGCATTTGCATTAGTGAGGAAGGTAAGTCCAGCTAGGTGGAACACATTGGCATTGTTGAGGCCA
CCACCTGCCCCACAGCCCAGATCACTCTTCTCTAAGAATTGAAATACTCTTTCCAAGGGCTTTTTGGCTCTTCTTTGGACTCCATACACAGCGCTGTCCA
CTGCTGTTAATGCCACCCAGGAATCCATCCCAGTTACCATATTAAGAGACACAGTTTGGCCTGGAGAATATGTATCTGCATCAGGAGACAGATGAAC
CTGGAGCTGGTTGCCACATTTTTCTTCAATATTTAACCAGACTGAATCAGACACTAATTCTGCTGTCTGCTCTCCTGTGACGATGTAATAGACCAGGAG
TCGGGATGAAGGAACCATGTTCTGCGTTACTGGAATGTTTATACTTTGATAAGATGCATCTGAAAGTTTCTCCCTTGTGCCAAAGTGGATAATTTTGC
CCTTGGATAAAATCAAGTAATTATAGTGAGTTATTTTGTCAATATATGGGCTTTTGGGGGTAACAATAATATTCAAATATTCTCCCACTAGCAAAGCCT
TGTGGTTATCAGTCCAATCGATATAAAGGTAACTTTGGCTGAGAGATGAGTATGCTATTGCTCGGTAACCTTCCCTGGCCTGATTTTCGTCTGGAAGA
TCTGGAGCATCAGTTTTGACATTAAACTCCAGCACCGTCACTCCAGATGGGAGATTAACCACAAACGAAGCTACTCCATCATCAACACGTGTTACACT
TTTCCTTGGCTCCAAGTCAGATGTCTCTTGGTTGACATCAATTGTTTGTGCATTCAGTGTTACTGGGACCCCTCCTACCAACTGGTCAAGCGCATCTTTA
ACCTGCACCTTGATGGAATATGGAATCCCAGGCTTCAGGAAAAGAGGAGTAGCAACCAAATTCAGTTTGTAGGGAGAGAGGACATATTTGATGCCA
GGTATTTCTGCCTCTTCAGAAAATCCACCTGTAGACTCTATGACTGTTACAGCAATATAAAGGTACTTGTTGTTTAAATCTTCTAAACTGTAGTATGAC
AGTTCTTTGACTGCTGTTTCAGAATCAAATGTGACTTGAGCAATTCCATTTATCAACATTGTGTTTTGCATTGCTGTTTGCATCATTTCTTTTTGATCATC
TTTTAAGTCTTCTCTTATTCCAAATGTGATATAAACATCAGCCTCAGTGACTACTTTATTATAAAAATATCTTGCTTTTATAGTAATTTCAAAATTCTTAA
AGTTCTTATAACCAATGAAATTACTTTCTGGTTCTACTGAGACAGAAAAATGTGGCAAGACATATTCTTTAACTTCAAAAAATGCAGTTCCAGTTGTTG
AAAAGTCCTCTTTATATTTAGCCTGGATCATCCACATACCATATCTAGGATTAGACGGAATCTTGAAGTCAGGAAAAGAGATAATTCCAATATGATCA
ATTTCTTCTACCATGTCAATTTCTGATCCTTCAGGATCTATGAAAGTTAAGACAGTTTCTCTTTTGGCTGGCTTCAAGTCATCATTCAACGAATAAACTC
TAACCTTTACTGATTGGTCTGGAGTATAAACAGGTTTGTCTGTATGAATGAAGAGAAATCCATTGTCATAGGTTATTGGAATTTTTTTTGATTTTGAAA
AATGCTTTGATACAACTTCCAAATACACATAAGAAACTTGGTTTTGTCCTCCAGGTAATTGTTTTGGTTGTATTGTTAAGACTGCCGAGTTTTGGAATT
TATTCTCTGAGGATAAATGAACATGGCCTGAGGAGTAACTAAATTTTTTATCAGGATAACTTTTAATAGAGATTGTTGCATCAAATGCTTCAGTGTAT
CCATAAACTTGAATCACAATGTTTTCAGATGCTCCAACACGGAATATTTTTGGTGCTGAAATGACATATGTTTGCTCCTGTCCCCAAGTTTTTCCCAGG
AAGATTAAAAAACAAAGTATTCCCAAAAGGCCCATGGTTGGAGGTAGCAGGAAATCATG

도면18g

SEQ ID NO:7 SEQ ID NO: 3의 역상보물

GAGTGCAAAGTCAAGATTTTATGGCATTTTCTGTCCTTGGTATTTTTCTTTCAAGCAAGGATATGTTTTGATAAGGGGCTACAGTTTCAGTGGGTCTCT
TCTTCCGGCCCCAACCAACACCCCTGACTGCTAACTTTACAGACTTGTTTCAGTCTATTGGCACTGACATCTGATAGCCTTGGGGGACCTGTTTTCGCC
TCCCCTCAAGGCTATCCATTTCACAAAGTCGTAACTCATCAGCTTGTGCTTTACTCTAAAGAAAGTGTATCTGATTCTAGGCTAGGTTTCCAAGCCAGA
GGAGGAGCAATCCCCCCGCCGCAGGAGGAATCTTCGTGCAGCAGAACTTTTCATTCACAGCTGTTTAAAAAGAGGTCTTCAGCAAAGTTATTCAAAT
TCTCTACAAATGCTTGACAGGATGGACACGTTGTGTCTGTGGGCCAATATTCAATCCAGGTGGAGGAATCTAGAGGGTATATATACTTGAAACTGAA
ATTGTGTTTGATCTGCAGAACCTCTTTGCCCATGATTAAATACTGCTTCCCTTTCACCAGGTTGGCATTGGTACAGCTCATCTTTTTAATGAAGGTGACC
TCCGAATTCTCATCAGCAGCTTCCCCTGTTTTGTAAGTGACCAGAAGAGTCGCAGTGTACTTGACAAAAACATTTTCTTCAGTGGCTGATGTGATCCTG
ACTTTATAAGCATATGCAGTCTCTGGTTTACAGGCTTTCTCTTTTCTGGAGTCTGCAGAGATGGCTAGGTCTACTTCTGCCTGCAGTTGCGCACAGTCA
GCTTCCACACATGTGCAAGCTGCTCCTTCACAGACTTTCTGAAGCCTGGTGTCAGAAATGCTATAAATCATGGTGCACTGCTTATCTGGTCTGTGATAC
TCGTACACCGTGAAGGTAGCAGGATTCAGAAACCCAACTTGGAAAAGTTCAAATATCCGGAACCGGACACAGAGGAAATCTCTGGAGGGGATCGA
ATTCAGTTGCAGAATGACATGGCCATCTTTGATCTGGTAATCAGTTAGTAGTTGATCCACTCCTTCCACAAGAGCCCGTAAATCTTCCTCGTTTGCTCC
GATTCCAGTCGGCAGTGATATATCCATTACTGCATGGGAGGACCCGGATGTTGACTCCTCCTTGCTGGGCTTGTAGCTGGCACATGCTATTATGCGCT
TGAATCCAGAGTCACTGAGCCTGAAGTGGCTGGATGCTTCAATATCTTGGGTATCAATTTTCAAGTAAAAGCTGCAAAATTCCTCAGAGACACTAATT
TTGTGAACCACAGTTTTTACATATACTGTGGCCAAGCCACTGCTGTAGCCTGTGCTGACAACAAGGTCATCATTGAGAGATACCTCCACTGGCCTCCC
CAGGAAATGCTTCTCTGTCACCTTATACTTGTGGAAGTCACCTTCGTGTTTGTAGGCGACATTGATGTCCATATCCAAATGAATTTGTTTTAACAGGAG
TGAATATTCTGTCAGGCCCTCGATGGCATTAATCGTATCCTGGGTGGAATAAAAGCCGCCTCCATACCTCTGCTCTTCAGATAGCCACTTGATGATGG
GGTTGGCGTAATTCATATCCTTCAGTTTCAGGCTGGCGAGCAAAGCATAGGCTGTGGTTTCAACCATACCTGCTGTGCCGCTGCTGGGCACAGAGCT
GTCTGGACGTTTGAGGGTATCTCTCCAGTAACGGTAAATGGGCGGATCACCTTTAACAAAAGCTTCCTTCCTCAGGGCCGACACAATTAGACGAAAC
CTCGGGTGGGTTCTGTCTCCTAGGGAAAGAGCATAGGCTACAATGGCCAGTGTGAAGGTGCTCTTGGATGGCAGGGTGTTTTCAAGCAGGAAGGAG
TCGGCTTTATCTAGCGCTGTGTGGATTTTCATGGTGGGGCATATGTCAACTGCCTTTCTAATTCCAATCACAGAAAAGGCTGTAAGATACAAAGTTTT
CTCTTGGGCTTCAGCAGGCAAAGTACCCTGTAATTTTATTGGTAGATATTGGGAATTTTCCTTGAAAGAGCCGTTTTCCAGCTGACACTTCTCAACCAG
CCATAGCAAAGAGTTACAAATTGAGTTTTCATCCTGTTTTACATACTTGGCCACCTGTCCAAGCACTCTCAGAGCAAAAGCTGTCAGCCAGGTACTAG
CGCTCGCCCCCCTTCCACATGCTGTAGGAATAGTCAGCGTTTCTGTAGGACATGACGCTCACCACCCCTTGTTTTATTTTTTTCTCCAGGCTCTGTCTTTT
ACTCAGTGTATCAGGATAGAAAATATTCCAATGGTTTCCTGCTTCCAGGTAGTGGAAAACATAGAACACCGGAGCTATGCTCATGAGCTCTGCCTCTG
CACTGCCCTTGGGGAGGTGGGTTAGGATGTTGATGCCTTCCTTACTCAGAACCGTGGACAAGAACTCCCCTACAAGCAGTCCTTTGACACTCAAAATC
CTTTCAACTTTGGTCTTGGGGACCAAATCTAATGGGATCCTGTATGGGAATTCCTTTCGTCTGTTAACAATACCACGAATTCCCTTAGGGTCCAGAATC
ACGCCGGCATAGCTTTCCCTCTTGACTCCTTCTGGCACTACCCGTAATGTCTTTACTAAGATGTCTTTCCCAAATGAGGTCTCTAGTGAGAAGTTTATG
GAGTGAAGGCCAATTTCCAGAGGAAGCAGGGTGAAGGTCACCAAGTGACTGGACGAGCCCTCTATCCTCTGGAACACACATCTGGAGGGCCTGGA
GGTGTGAAGGCTAGCAGCTGAGCTTCCTGAAGTGCAGATCCCCTCCACAGCAGACATTTTAACACAGAACTTTGTCCCTGAGGTCATATAGTTGTAA
ACAGTTCCTTTCAATTGGATCTGTTCTCCTCGCACAACAGAATATGGTATGTTCATCTCCAGGAAGACTTCTTTGAACACCTTTGCCTTGAGTGTATCA
GCAACACATATACCATTGTCTGAAATGCCAATGCCTTGAATTTCCCAAGTCGTTAGTGAGTCAGGCAGCGTGACCTGCAGCTGTTTTCTTTTGGGAAC
GCGATGAATTTCCCATAGCCAGCTCTCTGGAAAGTAGCTTCGGATATCTGCCTTCATCACTGGTAACAGGGTCTTAATGTGGATCCTTCCCAGTTGGA
CAGGTTTATGGGGGCTTTCTTTTCGGATCTTGTTCGCAATAGTACAGCACTCGTTGAAGGCCCTGATGCAGAGAGGGCCTATGGTAACCCGGGCCAC
TCGCTCCTCACAGGTTTCGTAGAAGTTCACTCGGGCTCCGTCATAGCAGCATTTCTTTGGCACACTATGTTTGTACTTAGCAGCTTGTTCTTCTATTTTC
TGCCTTAGGAGATGCAGGTTTCTCTTTGACCTGAGAATTTCTTTACAAGAGTCATCACGATAATGGGAGTCATCTGCGTTTGCGTTGGTGAGGAAGGT
GAGCCCAGCTAGATGGAATACATCTGCATTGTCATGGCCACCACCTGCCCCACAGCCCAGGTCACTCTTTTCATCCAAAGCTTGAAAGACTCTTTGCAT
GGCCCTTTTGGCGTTTCCCTGGACTTTATACACAGCTCTGTCCACTGCTGATAGTGCTACCCATGAGTCTGCTTCAGTCACCATGTCAAGGGACACAGT
TTGGCCTGGAGAATACACATATTCATCTGGAGACAGATGGACCTGGAGCTGGTTGCCACACTTCTCCTCAATATTTATCCAGACTGCGTCAGCCACTA
ATTCTGCTGTTTGCTCCCCTGTGACTATGTAATAGACCAGGAGTCGTGCTGAAGGAACCATGTTCTGTGTCACTGGAATATTTATATTTTGATAAGTTG
AGGAGAAAAGTTTCTCTCTTGTGCCGTACTGTACAATTTGCCTTTGGATAAAATCAAGTAATTATAGTGAGTTATTTTGTCGATATATGGGCTCTTGG
GGGTAACCATAATATTCAGGTATTCTCCCACAAGCATGGGCTTGTAGTTTTCAGTCCAAGCGATGTAAATGTAACTTTGGCTGAGAGACGAGTACGC
AACTGCTTCGTACTCTTTGCTGGCTTGATTTTCTTCGGGAAGTTCTGGGTCATCAGTTCTGATCTCAAACTTTAGCACCGTCACATTTGATGGGAGGTT
CAGCACAAACACAGCTACTCCATCAGTGTCATGAGTGATGCTCCTCTTTGTTTCCAAGTCAGATGTCTCTTGATTCACATCGACTGTTTGTGCCATCAG
AGTTACTGGGACCCCTCCTACCGCCTGCTCGAGTGAATCTTTAACCTGTGCCTTGATGGAAAATGGAATCCCGGGCTTCACGAAAAGAGGAGTAGCG
ACCAAATTCAGTGTGTAGGGAGAGAGGACATATTTGACTCCAGGGATTTCTGCCTCTTCTGAAAATCCACCTGAAGATTCTGTGACTGTTACTGCAAT
ATAAAGGTACTTGTTGTTTAAGTCTTCTAGACTGTTGTAGGACAGCTCTTTAACTGCTGTTTCAGAATCAAAAGAGATCTGAGCAACTCCGTCAACCA
ACTTTGCGGCTTGTGTGGCTTTGTGCATCATCTGCTTCTCCTCATCTTTTATGTCCTCTCTCAATCCAAAAAAGGCATACACTTCAGCATCAGGTACCAC
TTTATTATAAAAATATCTTGCTTTCACAGTGATTTCAAAGTTCTTAAAGTTTTTATAGCCAATGAAGGTTCTTTCTAGTTCTATTGAAACAGAGAATCGT
GGCAAGACATATTCTTTAATTTCAAAGTATGCAGTTCCAGTTGTTGTAAAATCCTTCTTATAGTTAGCTTTAATTGTCCAAACACCATACTTGGGATTA
GATGGAATCTTGAAGTCAGGAAAAGAGATAATTCCGGTGTAATCATTTTCTTCTACAATGTCAACTTCTGATCCTTCGGGGTCTATGAAAGTTAAGAC
AGTCTCCCGTTTGGCTGGCTTCAAGTCGTCACCCAGAGAATAGACTCTGATCTTTACTGACTGGTCCGGCGTGTAAACAGGTTTGTCTGTATGGATGA
AGAGAATTCCATTGTTATAGGTAATTGGTATTTTCTTTGATTTTGAAAAGTGTTTTGACACAACTTCCAGATACACGTGAGAGACTGGGCTTTCTTCTC
TAGGAACTTGATTGGGCTGTAGTGTCAACAGTGCCGCGTTTTGGAATTTGTTTTCCGGGGACAAATTAACATAGCCTGAAGAGAAGGTGACTTTTTT
GTCAGGATAGCTTTTTAGAGAAAGAGTTGCATCAAATGCTTCAGTGTAGCCATGGACTTGAATTACCACATTTTCAGACGAGCCGACCCGGAGGATT
TTGGGTGCTGAAATGACGTAGGTTTGTTCCTGTCCCCAAGTTTTGTCCAGGAAAATTAAAAGACAAAGTATTCCCCAAAGACCCATGGCTGGTAGCG
GCATAAACCCATGGGCATGGCCTCCCTGTAACCACTTTCCTTTTAAA

도면18h

SEQ ID NO:8 SEQ ID NO: 4의 역상보물

TACAGTTGAGTGCAAAGTCAAGCTTTTATGGCATTTTCTGTCCTTGGTATTTTTTTTTTCAAGCAAGACCATGTTTTCCTAAGGGGCTACAATTTCAGTG
AGTCTCTTCTTCCGGCCCCAACAAACACCCCTGGCTGCTAACGTTACAGACTTGTTCCAGCTTATTGGTGCTGATGTCCAATAGCCTTGGGGGACCTGC
CTTCGGCTCTCCACAAGGCTATTTTGTTTCACAAAGTAACTCTTCAACTTACGCTTTACTATAAAGAAAATGTATCCGATTCTAGGCTAAGTTTCCAAGC
GATCCTGGCTCCTAGGAGCCACCAACAGGAGTACCCGGGAAGGCCACGCAGCAGAACTTCCTCAGGCATTTTCACAGCCATTTAGAAAGATGTCTTC
AGCGAACTCGTCCAAATTAGCTACAAACGCTTGGCAGGATGGACACGTTGTGTCTGTGGGCCAATATTCAATCCAGGTGGAGGAATCTAGAGGGTA
TATATACTTGAAACTGAAATTGTGTTTGATCTGCAGAGCCTCTTTGCCCATGATTAAATATTGCTTTCCTTTCACCAGGTTGGCGTTGGTACAGCTTATC
TTTTTAATGAAGGTGATCTCAGAGTCCTTCTCAGCAGCGGCTTCCCCTGTTTTGTAAATATCCAGAAGCGTCGCAGTGTACTTGACAAAAATGTTTTCT
TCCGTGGCCGACGTGATCCTGACCTTATAAGCATATGCAATCTCTGGTTTACATGCTGTTTCTTTCCTGGTGTCTGCAGAGATGGCCAGGTCCAGTTCT
GCCTGCAGTTGCCCACAATCAGCTTCAACGCATTTGCATGCCGCTCCTTCACAGACTCTCTGAAGGTTGGTGTCAGAAGTGCTGTAAATCATGGTACA
CTGCTTATCTGGTCTGTGATACTCGTACACCGTGAACGTAGCAGGATTCAGAAACCCAACTTGGAAAAGTTCAAATATCCGGAACCGAACACAAAGG
AAATCTCTGGAGGGAATCGAATTCAATTGCAGAATAACATGACTGTCTTTGATCTGGTAATCAGTTAGGAGTTGATCTACTCCTTCCACAAGAGCTCG
TAAATCTTCTTGGTTTGCTCCGATTCCGGTCGGCAGCAGTATATCCATTACTGCATGGGAGGACCCAGATGCTGACTCCTCCTTGCTGGGCTTGTAGCT
GGCACAGGCTATTATGCGCTTGTGTCCCGAGTCACTGTAGCTGAGGTAGCTGGAGGCTTCAACTTCTTGGGTATCAATTTTCAAGTAAAAGCTGCAA
AATTCCTCAGCGACACTAGTTTTGTGAACCACAGTTTTTACATATACTGTAGCCAAGCCACTGCTATAGCCTGTGGTGACGATGAGGTCATCATTGAG
GGGTACCTCCACTGGCCTCCCGAGGAAGTTCTTCTCTGTCACTTTATACTGGTAGAAATCCCCTTTGTGTTTGTAGGAGACATTGATATCCATATCCAA
ATGAAGTTGTTTAACCAGGAGTGAATACTCTGTCAGGCCCTCGATGGCGTTAATGGTATCCTGGGTGGAATAAAAGCCGCCTCCATACCTCTGCTCCT
CAGATAGCCACTTGATGATCGGGTTGACATAACTCGTCTCCTTCAGGTTCAGGCTGGTGAGCAAAGCATAGGCCGTGGTTTCTACCATACCTGCTGTG
CCGCTGTTGGGTGCTGAGCTGTCTGGACGTTGGAGAGTGTCTCTCCAGAAACGGTAAATGGGCGGGTCTCCTTTAACCAAAGCTTCCCTCTTCAGGG
CTGACACAATAGAACGAAACTTCGGGTGGGTTCTGTCTCCCAGGGAGAGAGCATAGGCCACAATGGCCAGGGTGAAGGTGCTCTTGGAAGGCAGG
GTCCTTTCAAGTAGGAAGGAGTCAGCTTTAGCCAGCGCTGTGTAGATTTTCTCCGTGGGGCATATGCCAATAGCCTTTCTAATTCCAATCACAGAAAA
GGCTGTAAGATATAAAGTGTTCTCTTGGGCTTCAGCAGGCAAAGTACCCTGTAATTTTATTGGTAGATATTGGGAATTTTCCTTGAAAGATCCGTTTTC
CAGCTGACACTTCTCAATCAGCCATAACAAGGAGTTACAGATCGAGTATTGGTCTTGTTTCACATACTTGTTCACCTGTCCAAGCACTCTCAGAGCAAA
AGCTGTCAGCCAGGCACTAGAGCTTGCTCCCTTCCACATGCTGTAGGAATAGTCAGCGTTTCTGTAGGACATGACGCTCACCAGCCCTTCTTTTATTTT
TTTCTGCAGGCTCTGTTTTCTAGCTAACGTATCAGGGTGGAAAATATTCCAATGGTTTCCTGCTTCCAGGTAGTGGAAAACGTAGAACACCGGGACTA
TGCTCATGAGTTCTGCCTCGGCGCTGCCCTTGGGGAGGTGGGTTAGGATGTCGATGCCTTCTTTACTCAGAACCGTGGACAAGAATTCCCCTATAAGC
AGTCCTTTTACACTCAAAATCCTTTTGACGTTGGTTTTGGGGACCAAATCTAATGGTATCCTGTATGGGAATTCCTTTCGTCTGTTAACAATACCATAA
ACTCCCCTGGGGTCCAGAGTCACACCAGCATAGCTTTCCCTTTTGATCCCTTCTGGCACTACCCGTAATGTCTTCACTAAGATTTCTTTCCCAAATGAAG
TCTCTAGTGAGAAGTTTATGGAGTGAAGGCCAATTTCCAGAGGAAGCAGGCTGAAGGTCACCAAGTGACTGGAGGAGCCCTCTATTCTCTGGCGCA
CACATCTGGAGGACCTAGAGGTCTGAGGGCTAGCAGCCGAGCTTCCTGGAGTGCAGATTCCCTCCACGGCAGACATTTTAACACAGAACATTGTCCC
AGAGGTCCTATAATTGTAAACGGTTCCCTTCAATTGGATCTGCTCCCCTCGTACAACAGAATATGGTATGTTCATCTCCAGGAAGACATCTTTGAACAC
CTTTGCCTTGAGTGTGTCAGCAACACATATACCATTGTCTGAGATGCCGATGCCTTGAATTTCCCAGGTCGTCAGTGAGTCAGGCAGTGCAACCTGCA
GCTGGTTTCTTTTGGGAACACGATGAACTTCCCATAGCCAGCTCTCTGGAAAGTAGCTTCGGATTTCTGCCTTCATCACTGGTAACAGGGCCTTTATTT
GGATCCTTCCCAACAGCATGCCTTTGTGGTGGCTTTCTTTTCGGATCTTATCCGCAATAGTACAACACTCGTTGAAGGCCCTGATGCAGTGTGGGCCTA
TGGTCACCCGGGCAACTCGCTGCTCACAGGTTTCGTATTTGTTTTCTCGGGCTCCATCATAACAGCATTTCTTGGGCACACGGTGTTTGTATTTAGCAG
CTTGTTCTTCCACTTTCTGATGCAGGAGCTGCAGGTCTCTCTTTGGCCTGAGAATTTCCTTACAAGAGTCATCGTGGTATTGGGAGTCATCTGCGTTTG
CATTGGTGAGGAAGGTGAGCCCAGCTAGATGGAATACATCTACATTGTCACGGCCACCACCTGCCCCACAGCCCAGGTCACTCTTGTCATCAAAAGC
TTGGAACACTCTTTGCATGGCCCTTTTGGCTTTTCCCCGGACTCCATACACAGCGCTGTCCACCGCAGATAGTGCCACCCATGAGTCTGCTTCAGTCAC
CATGTCAAGGGACACAGTTTGGCCTGGAGAATACACGTCTTTATCTGGAGACAGATGGACCTGGAGCTGGTTGCCACACTTCTCCTCAATGTTTATCC
AGACTGCGTCAGCCACCAATTCTGCTGTCTGCTCCCCCGTGACTATGTAATAGACCAGGAGCCGCGCTGAAGGAACCATGTCCTGTGTCACTGGGAT
GTTTATATTTTGATAAGATGAATAGAGAAGTTTCTCCTTTGTGCCATACTGTACAATTTTGCCTTTGGATAAAATCAAGTAATTATAGTGAGTTATTTT
GTCAATATATGGACTCTTGGGGGTGACGATAATATTCAGATATTCTCCCACAAGCATGGGCTTGTAGTTTTCAGTCCAGCCAATGTAAATGTAACTCT
GGCTGAGGGATGAGTATGTAACTGCTTCATATTCTTTGCTGGCTTGATTTTCTTCGGGAAGTTCCGGGGCATCAGTTTTGACCTCAAACTTCAGTGAT
GTCACTTCTGATGGGAGGTTCACCACAAATGAAGCCACTCCATCAGCAGAGTGTGTGATGCTCCTCTTTGGTTCCAAGTCAGATGTCTCTTGATTCAC
ATTGACTGTTTGTGCCATCAGAGTTACTGGGACCCCTCCTACCAACTGCTCGAGTGAATCCTTAACCTGTACCTTGATGGAAAATGGAATCCCAGGCT
TCAGGAAAAGAGGGGTAGCGACCAAATTCAGTGTATAGGGAGAGAGGACGTATTTGATGCCAGGAATTTCTGCCTCTTCCGAAAACCCACCTACAA
GGGCAGCAAGCACTGAGTTAATGTTTCCGGAAAGATGATGGCGGGCTGTAGGACATCTGTCGGTCTCTGTGCTATCCAT

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMPLEMENT COMPONENT C5 IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 121301-00520

<150> US 61/782,531

<151> 2013-03-14

<150> US 61/837,399

<151> 2013-06-20

<150> US 61/904,579

<151> 2013-11-15

<150> US 61/912,777

<151> 2013-12-06

<150> US 61/942,367

<151> 2014-02-20

<160> 2899

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 5480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

tatatccgtg gtttcctgct acctccaacc atgggccttt tgggaatact ttgtttttta 60

atcttcctgg ggaaaacctg gggacaggag caaacatatg tcatttcagc accaaaaata 120

ttccgtgttg gagcatctga aaatattgtg attcaagttt atggatacac tgaagcattt 180

gatgcaacaa tctctattaa aagttatcct gataaaaaat ttagttactc ctcaggccat 240

gttcatttat cctcagagaa taaattccaa aactctgcaa tcttaacaat acaaccaaaa 300

caattgcctg gaggacaaaa cccagtttct tatgtgtatt tggaagttgt atcaaagcat 360

ttttcaaaat caaaaagaat gccaataacc tatgacaatg gatttctctt cattcataca 420

gacaaacctg tttatactcc agaccagtca gtaaaagtta gagtttattc gttgaatgac 480

gacttgaagc cagccaaaag agaaactgtc ttaactttca tagatcctga aggatcagaa 540

gttgacatgg tagaagaaat tgatcatatt ggaattatct cttttcctga cttcaagatt 600

ccgtctaatc ctagatatgg tatgtggacg atcaaggcta aatataaaga ggacttttca 660

acaactggaa ccgcatattt tgaagttaaa gaatatgtct tgccacattt ttctgtctca 720

atcgagccag aatataattt cattggttac aagaacttta agaattttga aattactata 780

aaagcaagat atttttataa taaagtagtc actgaggctg acgtttatat cacatttgga 840

ataagagaag acttaaaaga tgatcaaaaa gaaatgatgc aaacagcaat gcaaaacaca 900

atgttgataa atggaattgc tcaagtcaca tttgattctg aaacagcagt caaagaactg 960

tcatactaca gtttagaaga tttaaacaac aagtaccttt atattgctgt aacagtcata 1020

gagtctacag gtggattttc tgaagaggca gaaatacctg gcatcaaata tgtcctctct 1080

ccctacaaac tgaatttggt tgctactcct cttttcctga agcctgggat tccatatccc 1140

atcaaggtgc aggttaaaga ttcgcttgac cagttggtag gaggagtccc agtaacactg 1200

aatgcacaaa caattgatgt aaaccaagag acatctgact tggatccaag caaaagtgta 1260

acacgtgttg atgatggagt agcttccttt gtgcttaatc tcccatctgg agtgacggtg 1320

ctggagttta atgtcaaaac tgatgctcca gatcttccag aagaaaatca ggccagggaa 1380

ggttaccgag caatagcata ctcatctctc agccaaagtt acctttatat tgattggact 1440

gataaccata aggctttgct agtgggagaa catctgaata ttattgttac ccccaaaagc 1500

ccatatattg acaaaataac tcactataat tacttgattt tatccaaggg caaaattatc 1560

cactttggca cgagggagaa attttcagat gcatcttatc aaagtataaa cattccagta 1620

acacagaaca tggttccttc atcccgactt ctggtctatt acatcgtcac aggagaacag 1680

acagcagaat tagtgtctga ttcagtctgg ttaaatattg aagaaaaatg tggcaaccag 1740

ctccaggttc atctgtctcc tgatgcagat gcatattctc caggccaaac tgtgtctctt 1800

aatatggcaa ctggaatgga ttcctgggtg gcattagcag cagtggacag tgctgtgtat 1860

ggagtccaaa gaggagccaa aaagcccttg gaaagagtat ttcaattctt agagaagagt 1920

gatctgggct gtggggcagg tggtggcctc aacaatgcca atgtgttcca cctagctgga 1980

cttaccttcc tcactaatgc aaatgcagat gactcccaag aaaatgatga accttgtaaa 2040

gaaattctca ggccaagaag aacgctgcaa aagaagatag aagaaatagc tgctaaatat 2100

aaacattcag tagtgaagaa atgttgttac gatggagcct gcgttaataa tgatgaaacc 2160

tgtgagcagc gagctgcacg gattagttta gggccaagat gcatcaaagc tttcactgaa 2220

tgttgtgtcg tcgcaagcca gctccgtgct aatatctctc ataaagacat gcaattggga 2280

aggctacaca tgaagaccct gttaccagta agcaagccag aaattcggag ttattttcca 2340

gaaagctggt tgtgggaagt tcatcttgtt cccagaagaa aacagttgca gtttgcccta 2400

cctgattctc taaccacctg ggaaattcaa ggcgttggca tttcaaacac tggtatatgt 2460

gttgctgata ctgtcaaggc aaaggtgttc aaagatgtct tcctggaaat gaatatacca 2520

tattctgttg tacgaggaga acagatccaa ttgaaaggaa ctgtttacaa ctataggact 2580

tctgggatgc agttctgtgt taaaatgtct gctgtggagg gaatctgcac ttcggaaagc 2640

ccagtcattg atcatcaggg cacaaagtcc tccaaatgtg tgcgccagaa agtagagggc 2700

tcctccagtc acttggtgac attcactgtg cttcctctgg aaattggcct tcacaacatc 2760

aatttttcac tggagacttg gtttggaaaa gaaatcttag taaaaacatt acgagtggtg 2820

ccagaaggtg tcaaaaggga aagctattct ggtgttactt tggatcctag gggtatttat 2880

ggtaccatta gcagacgaaa ggagttccca tacaggatac ccttagattt ggtccccaaa 2940

acagaaatca aaaggatttt gagtgtaaaa ggactgcttg taggtgagat cttgtctgca 3000

gttctaagtc aggaaggcat caatatccta acccacctcc ccaaagggag tgcagaggcg 3060

gagctgatga gcgttgtccc agtattctat gtttttcact acctggaaac aggaaatcat 3120

tggaacattt ttcattctga cccattaatt gaaaagcaga aactgaagaa aaaattaaaa 3180

gaagggatgt tgagcattat gtcctacaga aatgctgact actcttacag tgtgtggaag 3240

ggtggaagtg ctagcacttg gttaacagct tttgctttaa gagtacttgg acaagtaaat 3300

aaatacgtag agcagaacca aaattcaatt tgtaattctt tattgtggct agttgagaat 3360

tatcaattag ataatggatc tttcaaggaa aattcacagt atcaaccaat aaaattacag 3420

ggtaccttgc ctgttgaagc ccgagagaac agcttatatc ttacagcctt tactgtgatt 3480
ggaattagaa aggctttcga tatatgcccc ctggtgaaaa tcgacacagc tctaattaaa 3540
gctgacaact ttctgcttga aaatacactg ccagcccaga gcacctttac attggccatt 3600
tctgcgtatg ctctttccct gggagataaa actcacccac agtttcgttc aattgtttca 3660
gctttgaaga gagaagcttt ggttaaaggt aatccaccca tttatcgttt ttggaaagac 3720
aatcttcagc ataaagacag ctctgtacct aacactggta cggcacgtat ggtagaaaca 3780
actgcctatg ctttactcac cagtctgaac ttgaaagata taaattatgt taacccagtc 3840

atcaaatggc tatcagaaga gcagaggtat ggaggtggct tttattcaac ccaggacaca 3900
atcaatgcca ttgagggcct gacggaatat tcactcctgg ttaaacaact ccgcttgagt 3960
atggacatcg atgtttctta caagcataaa ggtgccttac ataattataa aatgacagac 4020
aagaatttcc ttgggaggcc agtagaggtg cttctcaatg atgacctcat tgtcagtaca 4080
ggatttggca gtggcttggc tacagtacat gtaacaactg tagttcacaa aaccagtacc 4140
tctgaggaag tttgcagctt ttatttgaaa atcgatactc aggatattga agcatcccac 4200
tacagaggct acggaaactc tgattacaaa cgcatagtag catgtgccag ctacaagccc 4260

agcagggaag aatcatcatc tggatcctct catgcggtga tggacatctc cttgcctact 4320
ggaatcagtg caaatgaaga agacttaaaa gcccttgtgg aaggggtgga tcaactattc 4380
actgattacc aaatcaaaga tggacatgtt attctgcaac tgaattcgat tccctccagt 4440
gatttccttt gtgtacgatt ccggatattt gaactctttg aagttgggtt tctcagtcct 4500
gccactttca cagtgtacga ataccacaga ccagataaac agtgtaccat gttttatagc 4560
acttccaata tcaaaattca gaaagtctgt gaaggagccg cgtgcaagtg tgtagaagct 4620
gattgtgggc aaatgcagga agaattggat ctgacaatct ctgcagagac aagaaaacaa 4680

acagcatgta aaccagagat tgcatatgct tataaagtta gcatcacatc catcactgta 4740
gaaaatgttt ttgtcaagta caaggcaacc cttctggata tctacaaaac tggggaagct 4800
gttgctgaga aagactctga gattaccttc attaaaaagg taacctgtac taacgctgag 4860
ctggtaaaag gaagacagta cttaattatg ggtaaagaag ccctccagat aaaatacaat 4920
ttcagtttca ggtacatcta ccctttagat tccttgacct ggattgaata ctggcctaga 4980
gacacaacat gttcatcgtg tcaagcattt ttagctaatt tagatgaatt tgccgaagat 5040
atctttttaa atggatgcta aaattcctga agttcagctg catacagttt gcacttatgg 5100

actcctgttg ttgaagttcg ttttttttgtt ttcttctttt tttaaacatt catagctggt 5160

cttatttgta aagctcactt tacttagaat tagtggcact tgcttttatt agagaatgat 5220

ttcaaatgct gtaactttct gaaataacat ggccttggag ggcatgaaga cagatactcc 5280

tccaaggtta ttggacaccg gaaacaataa attggaacac ctcctcaaac ctaccactca 5340

ggaatgtttg ctggggccga aagaacagtc cattgaaagg gagtattaca aaaacatggc 5400

ctttgcttga aagaaaatac caaggaacag gaaactgatc attaaagcct gagtttgctt 5460

tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5480

<210> 2

<211> 5384

<212> DNA

<213> Macaca mulatta

<220><221> modified_base

<222> (2876)..(2895)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 2

catgatttcc tgctacctcc aaccatgggc cttttgggaa tactttgttt tttaatcttc 60

ctgggaaaaa cttggggaca ggagcaaaca tatgtcattt cagcaccaaa aatattccgt 120

gttggagcat ctgaaaacat tgtgattcaa gtttatggat acactgaagc atttgatgca 180

acaatctcta ttaaaagtta tcctgataaa aaatttagtt actcctcagg ccatgttcat 240

ttatcctcag agaataaatt ccaaaactcg gcagtcttaa caatacaacc aaaacaatta 300

cctggaggac aaaaccaagt ttcttatgtg tatttggaag ttgtatcaaa gcatttttca 360

aaatcaaaaa aaattccaat aacctatgac aatggatttc tcttcattca tacagacaaa 420

cctgtttata ctccagacca atcagtaaag gttagagttt attcgttgaa tgatgacttg 480

aagccagcca aaagagaaac tgtcttaact ttcatagatc ctgaaggatc agaaattgac 540

atggtagaag aaattgatca tattggaatt atctcttttc ctgacttcaa gattccgtct 600

aatcctagat atggtatgtg gatgatccag gctaaatata aagaggactt ttcaacaact 660

ggaactgcat tttttgaagt taaagaatat gtcttgccac atttttctgt ctcagtagaa 720

ccagaaagta atttcattgg ttataagaac tttaagaatt ttgaaattac tataaaagca 780

agatattttt ataataaagt agtcactgag gctgatgttt atatcacatt tggaataaga 840

gaagacttaa aagatgatca aaaagaaatg atgcaaacag caatgcaaaa cacaatgttg 900

ataaatggaa ttgctcaagt cacatttgat tctgaaacag cagtcaaaga actgtcatac 960

tacagtttag aagatttaaa caacaagtac ctttatattg ctgtaacagt catagagtct 1020

acaggtggat tttctgaaga ggcagaaata cctggcatca aatatgtcct ctctccctac 1080

aaactgaatt tggttgctac tcctcttttc ctgaagcctg ggattccata ttccatcaag 1140

gtgcaggtta aagatgcgct tgaccagttg gtaggagggg tcccagtaac actgaatgca 1200

caaacaattg atgtcaacca agagacatct gacttggagc caaggaaaag tgtaacacgt 1260

gttgatgatg gagtagcttc gtttgtggtt aatctcccat ctggagtgac ggtgctggag 1320

tttaatgtca aaactgatgc tccagatctt ccagacgaaa atcaggccag ggaaggttac 1380

cgagcaatag catactcatc tctcagccaa agttaccttt atatcgattg gactgataac 1440

cacaaggctt tgctagtggg agaatatttg aatattattg ttacccccaa aagcccatat 1500

attgacaaaa taactcacta taattacttg attttatcca agggcaaaat tatccacttt 1560

ggcacaaggg agaaactttc agatgcatct tatcaaagta taaacattcc agtaacgcag 1620

aacatggttc cttcatcccg actcctggtc tattacatcg tcacaggaga gcagacagca 1680

gaattagtgt ctgattcagt ctggttaaat attgaagaaa aatgtggcaa ccagctccag 1740

gttcatctgt ctcctgatgc agatacatat tctccaggcc aaactgtgtc tcttaatatg 1800

gtaactggga tggattcctg ggtggcatta acagcagtgg acagcgctgt gtatggagtc 1860

caaagaagag ccaaaaagcc cttggaaaga gtatttcaat tcttagagaa gagtgatctg 1920

ggctgtgggg caggtggtgg cctcaacaat gccaatgtgt tccacctagc tggacttacc 1980

ttcctcacta atgcaaatgc agatgactcc caagaaaatg atgaaccttg taaagaaatt 2040

atcaggccaa gaagaatgct acaagagaag atagaagaaa tagctgctaa atataaacat 2100

ttagtagtga agaaatgttg ttacgatgga gtccgtatta atcatgatga aacctgtgag 2160

cagcgagctg cacggattag tgtagggccg agatgcgtca aagctttcac tgaatgttgt 2220

gtcgtcgcaa gccagctccg tgctaataac tctcataaag acttgcaatt gggaaggcta 2280

cacatgaaga ccctgttacc agtaagcaag ccagaaattc ggagttattt tccagaaagc 2340

tggttatggg aagttcatct tgttcccaga agaaaacagt tgcagtttgc cctacctgat 2400

tctgtaacta cctgggaaat tcaaggtgtt ggcatttcaa acagtggtat atgtgttgct 2460

gatactatta aggcaaaggt gttcaaagat gtcttcctgg aaatgaatat accatattct 2520

gttgtacgag gagaacaggt ccagttgaaa ggaactgttt acaactatag gacttctggg 2580

atgcagttct gtgttaaaat gtctgctgtg gagggaatct gcacttcaga aagcccagtc 2640

attgatcatc agggcacaaa gtcctccaaa tgtgtgcgac agaaagtaga gggctcctct 2700

aatcacttgg tgacctttac tgtgcttcct ctggaaattg gccttcagaa catcaatttc 2760

tcactggaga cttcgtttgg aaaagaaatc ttagtaaaat cgttacgagt ggtgccagaa 2820

ggtgtcaaaa gggaaagcta ttctggtatt actttggatc ctaggggtat ttatgnnnnn 2880

nnnnnnnnnn nnnnncgaaa ggagttccca tacaggatac cattagattt ggtccccaaa 2940

acagaaatca aaaggatttt gagtgtaaaa ggactgcttg taggtgagat cttgtctgca 3000

gttctaagtc gggaaggcat caatatccta acccacctcc ccaaagggag tgcagaggcg 3060

gagctgatga gcgttgtccc agtattctat gtttttcact acctggaaac aggaaatcat 3120

tggaacattt ttcattccga cccattaatt gaaaagcgga acctggagaa aaaattaaaa 3180

gaagggatgg tgagcattat gtcctacaga aatgctgact attcttacag cgtgtggaag 3240

ggtggcagtg ctagcacttg gttaacagct tttgctttaa gagtacttgg acaagtacat 3300

aaatatgtag agcagaacca aaattcaata tgtaattctt tattgtggct ggttgagaat 3360

tatcagttag ataatggatc cttcaaggaa aattcacagt atcaaccaat aaaattacag 3420

aaaatcaaca cagctctaat taaagctgac acctttctgc ttgaaaatac actgccagcc 3480

cagagcacct ttacattggc catttctgcc tatgctcttt ccctgggaga taaaactcac 3540

ccacagtttt gttcaattgt ttcagctttg aagagagaag ctttggttaa aggtaatcca 3600

cccatttatc gtttttggaa agacagtctt caacataaag acagctctgt acctaacact 3660

ggtacagcac gtatggtaga aacaactgcc tatgctttac tcaccagtct gaacttgaaa 3720

gacataaatt atgttaaccc aatcatcaaa tggctatcag aagagcagag gtatggaggt 3780

ggcttttatt caacccagga cacaatcaat gccatcgagg gcctgacaga atattcactc 3840

ctggttaaac agctccgctt gaatatggac atcgatgttg cttacaagca taaaggtccc 3900

ttacataatt ataaaatgac agacaagaat ttccttggga ggccagtaga ggtgcttctc 3960

aatgatgacc tcgttgtcag tacaggattt ggcagtggct tggctacggt acatgtaaca 4020

actgtagttc acaaaaccag tacctctgag gaagtttgca gcttttattt gaaaattgat 4080

actcaggata ttgaagcatc ccactacaga ggctacggaa actctgatta caaacgcata 4140

gtagcatgtg ccagctacaa gcccagcaag gaagaatcat cttctggatc ctctcatgca 4200

gtgatggaca tctccttgcc tactggaatc aatgcaaatg aagaagactt aaaagctctt 4260

gtggaagggg tggatcagct attcactgat taccaaataa aagatggaca tgttattctg 4320

caactgaatt cgatcccctc cagtgatttc ctttgtgtac gattccggat ttttgaactc 4380

tttgaagttg ggtttcttag tcctgccact ttcacagtgt atgaatacca cagaccagat 4440

aaacagtgta ccatgtttta tagcacttcc aatatcaaaa ttcagaaagt ctgtgaagga 4500

gccacgtgca agtgtataga agctgattgt gggcaaatgc agaaagaatt ggatctgaca 4560

atctctgcag agactagaaa acaaacagca tgtaacccag agattgcata tgcttataaa 4620

gttatcatca catccatcac tacagaaaat gtttttgtca agtacaaggc aacccttctg 4680

gatatctaca aaactgggga agctgttgct gaaaaagact ctgaaatcac cttcattaaa 4740

aaggtaacct gcactaacgc tgagctggtg aaaggaagac agtacttaat tatggggaaa 4800

gaagctctcc agataaaata caatttcact ttcaggtaca tctacccttt agattccttg 4860

acctggattg aatactggcc tagagacaca acatgttcat cgtgtcaagc atttttagct 4920

aatttagatg aatttgctga agacatcttt ttaaatggat gctaaaattc ctgaagttca 4980

gctgcataca gtttgcactt atggactcct gttgttgaag tttgtttttt tttctcgttt 5040

ttttgtcttt aaacattcac agctggtctt atttgtaaag ctcactttac ttagaattag 5100

tggcacttgc ttttattaga gaatgatttt aaacgctgta actttctgaa ataacatggc 5160

cttggagggc atgaagacag atactcctcc aaggttattg gacaccggaa acaataaatt 5220

agaacacctc ctcaaaccta ccacttagga atgtttgctg gagccgaaag aacagtccat 5280

tgaaatggag tattacaaaa acatggcctt tgcttgaaag aaaataccag gggacaggaa 5340

actgatcatt aaagcctgag tttgctttca aactgtgcta aaaa 5384

<210> 3

<211> 5448

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 3

tttaaaagga aagtggttac agggaggcca tgcccatggg tttatgccgc taccagccat 60

gggtctttgg ggaatacttt gtcttttaat tttcctggac aaaacttggg gacaggaaca 120

aacctacgtc atttcagcac ccaaaatcct ccgggtcggc tcgtctgaaa atgtggtaat 180

tcaagtccat ggctacactg aagcatttga tgcaactctt tctctaaaaa gctatcctga 240

caaaaaagtc accttctctt caggctatgt taatttgtcc ccggaaaaca aattccaaaa 300

cgcggcactg ttgacactac agcccaatca agttcctaga gaagaaagcc cagtctctca 360

cgtgtatctg gaagttgtgt caaaacactt ttcaaaatca aagaaaatac caattaccta 420

taacaatgga attctcttca tccatacaga caaacctgtt tacacgccgg accagtcagt 480

aaagatcaga gtctattctc tgggtgacga cttgaagcca gccaaacggg agactgtctt 540

aactttcata gaccccgaag gatcagaagt tgacattgta gaagaaaatg attacaccgg 600

aattatctct tttcctgact tcaagattcc atctaatccc aagtatggtg tttggacaat 660

taaagctaac tataagaagg attttacaac aactggaact gcatactttg aaattaaaga 720

atatgtcttg ccacgattct ctgtttcaat agaactagaa agaaccttca ttggctataa 780
aaactttaag aactttgaaa tcactgtgaa agcaagatat ttttataata aagtggtacc 840
tgatgctgaa gtgtatgcct tttttggatt gagagaggac ataaaagatg aggagaagca 900
gatgatgcac aaagccacac aagccgcaaa gttggttgac ggagttgctc agatctcttt 960
tgattctgaa acagcagtta aagagctgtc ctacaacagt ctagaagact taaacaacaa 1020
gtacctttat attgcagtaa cagtcacaga atcttcaggt ggattttcag aagaggcaga 1080
aatccctgga gtcaaatatg tcctctctcc ctacacactg aatttggtcg ctactcctct 1140

tttcgtgaag cccgggattc cattttccat caaggcacag gttaaagatt cactcgagca 1200
ggcggtagga ggggtcccag taactctgat ggcacaaaca gtcgatgtga atcaagagac 1260
atctgacttg gaaacaaaga ggagcatcac tcatgacact gatggagtag ctgtgtttgt 1320
gctgaacctc ccatcaaatg tgacggtgct aaagtttgag atcagaactg atgacccaga 1380
acttcccgaa gaaaatcaag ccagcaaaga gtacgaagca gttgcgtact cgtctctcag 1440
ccaaagttac atttacatcg cttggactga aaactacaag cccatgcttg tgggagaata 1500
cctgaatatt atggttaccc ccaagagccc atatatcgac aaaataactc actataatta 1560

cttgatttta tccaaaggca aaattgtaca gtacggcaca agagagaaac ttttctcctc 1620
aacttatcaa aatataaata ttccagtgac acagaacatg gttccttcag cacgactcct 1680
ggtctattac atagtcacag gggagcaaac agcagaatta gtggctgacg cagtctggat 1740
aaatattgag gagaagtgtg gcaaccagct ccaggtccat ctgtctccag atgaatatgt 1800
gtattctcca ggccaaactg tgtcccttga catggtgact gaagcagact catgggtagc 1860
actatcagca gtggacagag ctgtgtataa agtccaggga aacgccaaaa gggccatgca 1920
aagagtcttt caagctttgg atgaaaagag tgacctgggc tgtggggcag gtggtggcca 1980

tgacaatgca gatgtattcc atctagctgg gctcaccttc ctcaccaacg caaacgcaga 2040
tgactcccat tatcgtgatg actcttgtaa agaaattctc aggtcaaaga gaaacctgca 2100
tctcctaagg cagaaaatag aagaacaagc tgctaagtac aaacatagtg tgccaaagaa 2160
atgctgctat gacggagccc gagtgaactt ctacgaaacc tgtgaggagc gagtggcccg 2220
ggttaccata ggccctctct gcatcagggc cttcaacgag tgctgtacta ttgcgaacaa 2280
gatccgaaaa gaaagccccc ataaacctgt ccaactggga aggatccaca ttaagaccct 2340
gttaccagtg atgaaggcag atatccgaag ctactttcca gagagctggc tatgggaaat 2400

tcatcgcgtt cccaaaagaa aacagctgca ggtcacgctg cctgactcac taacgacttg 2460

ggaaattcaa ggcattggca tttcagacaa tggtatatgt gttgctgata cactcaaggc 2520

aaaggtgttc aaagaagtct tcctggagat gaacatacca tattctgttg tgcgaggaga 2580

acagatccaa ttgaaaggaa ctgtttacaa ctatatgacc tcagggacaa agttctgtgt 2640

taaaatgtct gctgtggagg ggatctgcac ttcaggaagc tcagctgcta gccttcacac 2700

ctccaggccc tccagatgtg tgttccagag gatagagggc tcgtccagtc acttggtgac 2760

cttcaccctg cttcctctgg aaattggcct tcactccata aacttctcac tagagacctc 2820

atttgggaaa gacatcttag taaagacatt acgggtagtg ccagaaggag tcaagaggga 2880

aagctatgcc ggcgtgattc tggaccctaa gggaattcgt ggtattgtta acagacgaaa 2940

ggaattccca tacaggatcc cattagattt ggtccccaag accaaagttg aaaggatttt 3000

gagtgtcaaa ggactgcttg taggggagtt cttgtccacg gttctgagta aggaaggcat 3060

caacatccta acccacctcc ccaagggcag tgcagaggca gagctcatga gcatagctcc 3120

ggtgttctat gttttccact acctggaagc aggaaaccat tggaatattt tctatcctga 3180

tacactgagt aaaagacaga gcctggagaa aaaaataaaa caaggggtgg tgagcgtcat 3240

gtcctacaga aacgctgact attcctacag catgtggaag ggggcgagcg ctagtacctg 3300

gctgacagct tttgctctga gagtgcttgg acaggtggcc aagtatgtaa aacaggatga 3360

aaactcaatt tgtaactctt tgctatggct ggttgagaag tgtcagctgg aaaacggctc 3420

tttcaaggaa aattcccaat atctaccaat aaaattacag ggtactttgc ctgctgaagc 3480

ccaagagaaa actttgtatc ttacagcctt ttctgtgatt ggaattagaa aggcagttga 3540

catatgcccc accatgaaaa tccacacagc gctagataaa gccgactcct tcctgcttga 3600

aaacaccctg ccatccaaga gcaccttcac actggccatt gtagcctatg ctctttccct 3660

aggagacaga acccacccga ggtttcgtct aattgtgtcg gccctgagga aggaagcttt 3720

tgttaaaggt gatccgccca tttaccgtta ctggagagat accctcaaac gtccagacag 3780

ctctgtgccc agcagcggca cagcaggtat ggttgaaacc acagcctatg ctttgctcgc 3840

cagcctgaaa ctgaaggata tgaattacgc caaccccatc atcaagtggc tatctgaaga 3900

gcagaggtat ggaggcggct tttattccac ccaggatacg attaatgcca tcgagggcct 3960

gacagaatat tcactcctgt taaaacaaat tcatttggat atggacatca atgtcgccta 4020

caaacacgaa ggtgacttcc acaagtataa ggtgacagag aagcatttcc tggggaggcc 4080

agtggaggta tctctcaatg atgaccttgt tgtcagcaca ggctacagca gtggcttggc 4140

cacagtatat gtaaaaactg tggttcacaa aattagtgtc tctgaggaat tttgcagctt 4200

ttacttgaaa attgataccc aagatattga agcatccagc cacttcaggc tcagtgactc 4260

tggattcaag cgcataatag catgtgccag ctacaagccc agcaaggagg agtcaacatc 4320

cgggtcctcc catgcagtaa tggatatatc actgccgact ggaatcggag caaacgagga 4380

agatttacgg gctcttgtgg aaggagtgga tcaactacta actgattacc agatcaaaga 4440

tggccatgtc attctgcaac tgaattcgat cccctccaga gatttcctct gtgtccggtt 4500

ccggatattt gaacttttcc aagttgggtt tctgaatcct gctaccttca cggtgtacga 4560

gtatcacaga ccagataagc agtgcaccat gatttatagc atttctgaca ccaggcttca 4620

gaaagtctgt gaaggagcag cttgcacatg tgtggaagct gactgtgcgc aactgcaggc 4680

agaagtagac ctagccatct ctgcagactc cagaaaagag aaagcctgta aaccagagac 4740

tgcatatgct tataaagtca ggatcacatc agccactgaa gaaaatgttt ttgtcaagta 4800

cactgcgact cttctggtca cttacaaaac aggggaagct gctgatgaga attcggaggt 4860

caccttcatt aaaaagatga gctgtaccaa tgccaacctg gtgaaaggga agcagtattt 4920

aatcatgggc aaagaggttc tgcagatcaa acacaatttc agtttcaagt atatataccc 4980

tctagattcc tccacctgga ttgaatattg gcccacagac acaacgtgtc catcctgtca 5040

agcatttgta gagaatttga ataactttgc tgaagacctc tttttaaaca gctgtgaatg 5100

aaaagttctg ctgcacgaag attcctcctg cggcgggggg attgctcctc ctctggcttg 5160

gaaacctagc ctagaatcag atacactttc tttagagtaa agcacaagct gatgagttac 5220

gactttgtga aatggatagc cttgagggga ggcgaaaaca ggtcccccaa ggctatcaga 5280

tgtcagtgcc aatagactga aacaagtctg taaagttagc agtcaggggt gttggttggg 5340

gccggaagaa gagacccact gaaactgtag ccccttatca aaacatatcc ttgcttgaaa 5400

gaaaaatacc aaggacagaa aatgccataa aatcttgact ttgcactc 5448

<210> 4

<211> 4497

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 4

atggatagca cagagaccga cagatgtcct acagcccgcc atcatctttc cggaaacatt 60

aactcagtgc ttgctgccct tgtaggtggg ttttcggaag aggcagaaat tcctggcatc 120

aaatacgtcc tctctcccta tacactgaat ttggtcgcta cccctctttt cctgaagcct 180

gggattccat tttccatcaa ggtacaggtt aaggattcac tcgagcagtt ggtaggaggg 240

gtcccagtaa ctctgatggc acaaacagtc aatgtgaatc aagagacatc tgacttggaa 300

ccaaagagga gcatcacaca ctctgctgat ggagtggctt catttgtggt gaacctccca 360

tcagaagtga catcactgaa gtttgaggtc aaaactgatg ccccggaact tcccgaagaa 420

aatcaagcca gcaaagaata tgaagcagtt acatactcat ccctcagcca gagttacatt 480

tacattggct ggactgaaaa ctacaagccc atgcttgtgg gagaatatct gaatattatc 540

gtcaccccca agagtccata tattgacaaa ataactcact ataattactt gattttatcc 600

aaaggcaaaa ttgtacagta tggcacaaag gagaaacttc tctattcatc ttatcaaaat 660

ataaacatcc cagtgacaca ggacatggtt ccttcagcgc ggctcctggt ctattacata 720

gtcacggggg agcagacagc agaattggtg gctgacgcag tctggataaa cattgaggag 780

aagtgtggca accagctcca ggtccatctg tctccagata aagacgtgta ttctccaggc 840

caaactgtgt cccttgacat ggtgactgaa gcagactcat gggtggcact atctgcggtg 900

gacagcgctg tgtatggagt ccggggaaaa gccaaaaggg ccatgcaaag agtgttccaa 960

gcttttgatg acaagagtga cctgggctgt ggggcaggtg gtggccgtga caatgtagat 1020

gtattccatc tagctgggct caccttcctc accaatgcaa acgcagatga ctcccaatac 1080

cacgatgact cttgtaagga aattctcagg ccaaagagag acctgcagct cctgcatcag 1140

aaagtggaag aacaagctgc taaatacaaa caccgtgtgc ccaagaaatg ctgttatgat 1200

ggagcccgag aaaacaaata cgaaacctgt gagcagcgag ttgcccgggt gaccataggc 1260

ccacactgca tcagggcctt caacgagtgt tgtactattg cggataagat ccgaaaagaa 1320

agccaccaca aaggcatgct gttgggaagg atccaaataa aggccctgtt accagtgatg 1380

aaggcagaaa tccgaagcta ctttccagag agctggctat gggaagttca tcgtgttccc 1440

aaaagaaacc agctgcaggt tgcactgcct gactcactga cgacctggga aattcaaggc 1500

atcggcatct cagacaatgg tatatgtgtt gctgacacac tcaaggcaaa ggtgttcaaa 1560

gatgtcttcc tggagatgaa cataccatat tctgttgtac gaggggagca gatccaattg 1620

aagggaaccg tttacaatta taggacctct gggacaatgt tctgtgttaa aatgtctgcc 1680

gtggagggaa tctgcactcc aggaagctcg gctgctagcc ctcagacctc taggtcctcc 1740

agatgtgtgc gccagagaat agagggctcc tccagtcact tggtgacctt cagcctgctt 1800

cctctggaaa ttggccttca ctccataaac ttctcactag agacttcatt tgggaaagaa 1860

atcttagtga agacattacg ggtagtgcca gaagggatca aaagggaaag ctatgctggt 1920

gtgactctgg accccagggg agtttatggt attgttaaca gacgaaagga attcccatac 1980

aggataccat tagatttggt ccccaaaacc aacgtcaaaa ggattttgag tgtaaaagga 2040

ctgcttatag gggaattctt gtccacggtt ctgagtaaag aaggcatcga catcctaacc 2100

cacctcccca agggcagcgc cgaggcagaa ctcatgagca tagtcccggt gttctacgtt 2160

ttccactacc tggaagcagg aaaccattgg aatattttcc accctgatac gttagctaga 2220

aaacagagcc tgcagaaaaa aataaaagaa gggctggtga gcgtcatgtc ctacagaaac 2280

gctgactatt cctacagcat gtggaaggga gcaagctcta gtgcctggct gacagctttt 2340

gctctgagag tgcttggaca ggtgaacaag tatgtgaaac aagaccaata ctcgatctgt 2400

aactccttgt tatggctgat tgagaagtgt cagctggaaa acggatcttt caaggaaaat 2460

tcccaatatc taccaataaa attacagggt actttgcctg ctgaagccca agagaacact 2520

ttatatctta cagccttttc tgtgattgga attagaaagg ctattggcat atgccccacg 2580

gagaaaatct acacagcgct ggctaaagct gactccttcc tacttgaaag gaccctgcct 2640

tccaagagca ccttcaccct ggccattgtg gcctatgctc tctccctggg agacagaacc 2700

cacccgaagt ttcgttctat tgtgtcagcc ctgaagaggg aagctttggt taaaggagac 2760

ccgcccattt accgtttctg gagagacact ctccaacgtc cagacagctc agcacccaac 2820

agcggcacag caggtatggt agaaaccacg gcctatgctt tgctcaccag cctgaacctg 2880

aaggagacga gttatgtcaa cccgatcatc aagtggctat ctgaggagca gaggtatgga 2940

ggcggctttt attccaccca ggataccatt aacgccatcg agggcctgac agagtattca 3000

ctcctggtta aacaacttca tttggatatg gatatcaatg tctcctacaa acacaaaggg 3060

gatttctacc agtataaagt gacagagaag aacttcctcg ggaggccagt ggaggtaccc 3120

ctcaatgatg acctcatcgt caccacaggc tatagcagtg gcttggctac agtatatgta 3180

aaaactgtgg ttcacaaaac tagtgtcgct gaggaatttt gcagctttta cttgaaaatt 3240

gatacccaag aagttgaagc ctccagctac ctcagctaca gtgactcggg acacaagcgc 3300

ataatagcct gtgccagcta caagcccagc aaggaggagt cagcatctgg gtcctcccat 3360

gcagtaatgg atatactgct gccgaccgga atcggagcaa accaagaaga tttacgagct 3420

cttgtggaag gagtagatca actcctaact gattaccaga tcaaagacag tcatgttatt 3480

ctgcaattga attcgattcc ctccagagat ttcctttgtg ttcggttccg gatatttgaa 3540

cttttccaag ttgggtttct gaatcctgct acgttcacgg tgtacgagta tcacagacca 3600

gataagcagt gtaccatgat ttacagcact tctgacacca accttcagag agtctgtgaa 3660

ggagcggcat gcaaatgcgt tgaagctgat tgtgggcaac tgcaggcaga actggacctg 3720

gccatctctg cagacaccag gaaagaaaca gcatgtaaac cagagattgc atatgcttat 3780

aaggtcagga tcacgtcggc cacggaagaa aacatttttg tcaagtacac tgcgacgctt 3840

ctggatattt acaaaacagg ggaagccgct gctgagaagg actctgagat caccttcatt 3900

aaaaagataa gctgtaccaa cgccaacctg gtgaaaggaa agcaatattt aatcatgggc 3960

aaagaggctc tgcagatcaa acacaatttc agtttcaagt atatataccc tctagattcc 4020

tccacctgga ttgaatattg gcccacagac acaacgtgtc catcctgcca agcgtttgta 4080
gctaatttgg acgagttcgc tgaagacatc tttctaaatg gctgtgaaaa tgcctgagga 4140
agttctgctg cgtggccttc ccgggtactc ctgttggtgg ctcctaggag ccaggatcgc 4200
ttggaaactt agcctagaat cggatacatt ttctttatag taaagcgtaa gttgaagagt 4260
tactttgtga aacaaaatag ccttgtggag agccgaaggc aggtccccca aggctattgg 4320
acatcagcac caataagctg gaacaagtct gtaacgttag cagccagggg tgtttgttgg 4380
ggccggaaga agagactcac tgaaattgta gccccttagg aaaacatggt cttgcttgaa 4440

aaaaaaaata ccaaggacag aaaatgccat aaaagcttga ctttgcactc aactgta 4497

<210> 5
<211> 5480
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 5

ttttttttttt tttttttga aagcaaactc aggctttaat gatcagtttc ctgttccttg 60
gtattttctt tcaagcaaag gccatgtttt tgtaatactc cctttcaatg gactgttctt 120
tcggccccag caaacattcc tgagtggtag gtttgaggag gtgttccaat ttattgtttc 180
cggtgtccaa taaccttgga ggagtatctg tcttcatgcc ctccaaggcc atgttatttc 240
agaaagttac agcatttgaa atcattctct aataaaagca agtgccacta attctaagta 300

aagtgagctt tacaaataag accagctatg aatgtttaaa aaaagaagaa aacaaaaaaa 360
cgaacttcaa caacaggagt ccataagtgc aaactgtatg cagctgaact tcaggaattt 420
tagcatccat ttaaaaagat atcttcggca aattcatcta aattagctaa aaatgcttga 480
cacgatgaac atgttgtgtc tctaggccag tattcaatcc aggtcaagga atctaaaggg 540
tagatgtacc tgaaactgaa attgtatttt atctggaggg cttctttacc cataattaag 600
tactgtcttc cttttaccag ctcagcgtta gtacaggtta ccttttttaat gaaggtaatc 660
tcagagtctt tctcagcaac agcttcccca gttttgtaga tatccagaag ggttgccttg 720

tacttgacaa aaacattttc tacagtgatg gatgtgatgc taactttata agcatatgca 780
atctctggtt tacatgctgt ttgttttctt gtctctgcag agattgtcag atccaattct 840
tcctgcattt gcccacaatc agcttctaca cacttgcacg cggctccttc acagactttc 900
tgaattttga tattggaagt gctataaaac atggtacact gtttatctgg tctgtggtat 960
tcgtacactg tgaaagtggc aggactgaga aacccaactt caaagagttc aaatatccgg 1020

aatcgtacac aaaggaaatc actggaggga atcgaattca gttgcagaat aacatgtcca 1080

tctttgattt ggtaatcagt gaatagttga tccacccctt ccacaagggc ttttaagtct 1140

tcttcatttg cactgattcc agtaggcaag gagatgtcca tcaccgcatg agaggatcca 1200

gatgatgatt cttccctgct gggcttgtag ctggcacatg ctactatgcg tttgtaatca 1260

gagtttccgt agcctctgta gtgggatgct tcaatatcct gagtatcgat tttcaaataa 1320

aagctgcaaa cttcctcaga ggtactggtt ttgtgaacta cagttgttac atgtactgta 1380

gccaagccac tgccaaatcc tgtactgaca atgaggtcat cattgagaag cacctctact 1440

ggcctcccaa ggaaattctt gtctgtcatt ttataattat gtaaggcacc tttatgcttg 1500

taagaaacat cgatgtccat actcaagcgg agttgtttaa ccaggagtga atattccgtc 1560

aggccctcaa tggcattgat tgtgtcctgg gttgaataaa agccacctcc atacctctgc 1620

tcttctgata gccatttgat gactgggtta acataattta tatctttcaa gttcagactg 1680

gtgagtaaag cataggcagt tgtttctacc atacgtgccg taccagtgtt aggtacagag 1740

ctgtctttat gctgaagatt gtctttccaa aaacgataaa tgggtggatt acctttaacc 1800

aaagcttctc tcttcaaagc tgaaacaatt gaacgaaact gtgggtgagt tttatctccc 1860

agggaaagag catacgcaga aatggccaat gtaaaggtgc tctgggctgg cagtgtattt 1920

tcaagcagaa agttgtcagc tttaattaga gctgtgtcga ttttcaccag ggggcatata 1980

tcgaaagcct ttctaattcc aatcacagta aaggctgtaa gatataagct gttctctcgg 2040

gcttcaacag gcaaggtacc ctgtaatttt attggttgat actgtgaatt ttccttgaaa 2100

gatccattat ctaattgata attctcaact agccacaata aagaattaca aattgaattt 2160

tggttctgct ctacgtattt atttacttgt ccaagtactc ttaaagcaaa agctgttaac 2220

caagtgctag cacttccacc cttccacaca ctgtaagagt agtcagcatt tctgtaggac 2280

ataatgctca acatcccttc ttttaatttt ttcttcagtt tctgcttttc aattaatggg 2340

tcagaatgaa aaatgttcca atgatttcct gtttccaggt agtgaaaaac atagaatact 2400

gggacaacgc tcatcagctc cgcctctgca ctccctttgg ggaggtgggt taggatattg 2460

atgccttcct gacttagaac tgcagacaag atctcaccta caagcagtcc ttttacactc 2520

aaaatccttt tgatttctgt tttggggacc aaatctaagg gtatcctgta tgggaactcc 2580

tttcgtctgc taatggtacc ataaataccc ctaggatcca aagtaacacc agaatagctt 2640

tccctttga caccttctgg caccactcgt aatgttttta ctaagatttc ttttccaaac 2700

caagtctcca gtgaaaaatt gatgttgtga aggccaattt ccagaggaag cacagtgaat 2760

gtcaccaagt gactggagga gccctctact ttctggcgca cacatttgga ggactttgtg 2820

ccctgatgat caatgactgg gctttccgaa gtgcagattc cctccacagc agacatttta 2880
acacagaact gcatcccaga agtcctatag ttgtaaacag ttcctttcaa ttggatctgt 2940
tctcctcgta caacagaata tggtatattc atttccagga agacatcttt gaacaccttt 3000
gccttgacag tatcagcaac acatatacca gtgtttgaaa tgccaacgcc ttgaatttcc 3060
caggtggtta gagaatcagg tagggcaaac tgcaactgtt ttcttctggg aacaagatga 3120
acttcccaca accagctttc tggaaaataa ctccgaattt ctggcttgct tactggtaac 3180
agggtcttca tgtgtagcct tcccaattgc atgtctttat gagagatatt agcacggagc 3240

tggcttgcga cgacacaaca ttcagtgaaa gctttgatgc atcttggccc taaactaatc 3300
cgtgcagctc gctgctcaca ggtttcatca ttattaacgc aggctccatc gtaacaacat 3360
ttcttcacta ctgaatgttt atatttagca gctatttctt ctatcttctt ttgcagcgtt 3420
cttcttggcc tgagaatttc tttacaaggt tcatcatttt cttgggagtc atctgcattt 3480
gcattagtga ggaaggtaag tccagctagg tggaacacat tggcattgtt gaggccacca 3540
cctgccccac agcccagatc actcttctct aagaattgaa atactctttc caagggcttt 3600
ttggctcctc tttggactcc atacacagca ctgtccactg ctgctaatgc cacccaggaa 3660

tccattccag ttgccatatt aagagacaca gtttggcctg gagaatatgc atctgcatca 3720
ggagacagat gaacctggag ctggttgcca cattttctt caatatttaa ccagactgaa 3780
tcagacacta attctgctgt ctgttctcct gtgacgatgt aatagaccag aagtcgggat 3840
gaaggaacca tgttctgtgt tactggaatg tttatacttt gataagatgc atctgaaaat 3900
ttctccctcg tgccaaagtg gataattttg cccttggata aaatcaagta attatagtga 3960
gttattttgt caatatatgg gcttttgggg gtaacaataa tattcagatg ttctcccact 4020
agcaaagcct tatggttatc agtccaatca atataaaggt aactttggct gagagatgag 4080

tatgctattg ctcggtaacc ttccctggcc tgattttctt ctggaagatc tggagcatca 4140
gttttgacat taaactccag caccgtcact ccagatggga gattaagcac aaaggaagct 4200
actccatcat caacacgtgt tacacttttg cttggatcca agtcagatgt ctcttggttt 4260
acatcaattg tttgtgcatt cagtgttact gggactcctc ctaccaactg gtcaagcgaa 4320
tctttaacct gcaccttgat gggatatgga atcccaggct tcaggaaaag aggagtagca 4380
accaaattca gtttgtaggg agagaggaca tatttgatgc caggtatttc tgcctcttca 4440
gaaaatccac ctgtagactc tatgactgtt acagcaatat aaaggtactt gttgtttaaa 4500

tcttctaaac tgtagtatga cagttctttg actgctgttt cagaatcaaa tgtgacttga 4560

gcaattccat ttatcaacat tgtgttttgc attgctgttt gcatcatttc tttttgatca 4620

tcttttaagt cttctcttat tccaaatgtg atataaacgt cagcctcagt gactacttta 4680

ttataaaaat atcttgcttt tatagtaatt tcaaaattct taaagttctt gtaaccaatg 4740

aaattatatt ctggctcgat tgagacagaa aaatgtggca agacatattc tttaacttca 4800

aaatatgcgg ttccagttgt tgaaaagtcc tctttatatt tagccttgat cgtccacata 4860

ccatatctag gattagacgg aatcttgaag tcaggaaaag agataattcc aatatgatca 4920

atttcttcta ccatgtcaac ttctgatcct tcaggatcta tgaaagttaa gacagtttct 4980

cttttggctg gcttcaagtc gtcattcaac gaataaactc taacttttac tgactggtct 5040

ggagtataaa caggtttgtc tgtatgaatg aagagaaatc cattgtcata ggttattggc 5100

attctttttg attttgaaaa atgctttgat acaacttcca aatacacata agaaactggg 5160

ttttgtcctc caggcaattg ttttggttgt attgttaaga ttgcagagtt ttggaattta 5220

ttctctgagg ataaatgaac atggcctgag gagtaactaa attttttatc aggataactt 5280

ttaatagaga ttgttgcatc aaatgcttca gtgtatccat aaacttgaat cacaatattt 5340

tcagatgctc caacacggaa tatttttggt gctgaaatga catatgtttg ctcctgtccc 5400

caggttttcc ccaggaagat taaaaaacaa agtattccca aaaggcccat ggttggaggt 5460

agcaggaaac cacggatata 5480

<210> 6

<211> 5384

<212> DNA

<213> Macaca mulatta

<220><221> modified_base

<222> (2490)..(2509)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 6

tttttagcac agtttgaaag caaactcagg ctttaatgat cagtttcctg tcccctggta 60

ttttctttca agcaaaggcc atgtttttgt aatactccat ttcaatggac tgttctttcg 120

gctccagcaa acattcctaa gtggtaggtt tgaggaggtg ttctaattta ttgtttccgg 180

tgtccaataa ccttggagga gtatctgtct tcatgccctc caaggccatg ttatttcaga 240

aagttacagc gtttaaaatc attctctaat aaaagcaagt gccactaatt ctaagtaaag 300

tgagctttac aaataagacc agctgtgaat gtttaaagac aaaaaaacga gaaaaaaaaa 360

caaacttcaa caacaggagt ccataagtgc aaactgtatg cagctgaact tcaggaattt 420

tagcatccat ttaaaaagat gtcttcagca aattcatcta aattagctaa aaatgcttga 480

cacgatgaac atgttgtgtc tctaggccag tattcaatcc aggtcaagga atctaaaggg 540

tagatgtacc tgaaagtgaa attgtatttt atctggagag cttctttccc cataattaag 600

tactgtcttc ctttcaccag ctcagcgtta gtgcaggtta ccttttttaat gaaggtgatt 660

tcagagtctt tttcagcaac agcttcccca gttttgtaga tatccagaag ggttgccttg 720

tacttgacaa aaacattttc tgtagtgatg gatgtgatga taactttata agcatatgca 780

atctctgggt tacatgctgt ttgttttcta gtctctgcag agattgtcag atccaattct 840

ttctgcattt gcccacaatc agcttctata cacttgcacg tggctccttc acagactttc 900

tgaattttga tattggaagt gctataaaac atggtacact gtttatctgg tctgtggtat 960

tcatacactg tgaaagtggc aggactaaga aacccaactt caaagagttc aaaaatccgg 1020

aatcgtacac aaaggaaatc actggagggg atcgaattca gttgcagaat aacatgtcca 1080

tcttttattt ggtaatcagt gaatagctga tccacccctt ccacaagagc ttttaagtct 1140

tcttcatttg cattgattcc agtaggcaag gagatgtcca tcactgcatg agaggatcca 1200

gaagatgatt cttccttgct gggcttgtag ctggcacatg ctactatgcg tttgtaatca 1260

gagtttccgt agcctctgta gtgggatgct tcaatatcct gagtatcaat tttcaaataa 1320

aagctgcaaa cttcctcaga ggtactggtt ttgtgaacta cagttgttac atgtaccgta 1380

gccaagccac tgccaaatcc tgtactgaca acgaggtcat cattgagaag cacctctact 1440

ggcctcccaa ggaaattctt gtctgtcatt ttataattat gtaagggacc tttatgcttg 1500

taagcaacat cgatgtccat attcaagcgg agctgtttaa ccaggagtga atattctgtc 1560

aggccctcga tggcattgat tgtgtcctgg gttgaataaa agccacctcc atacctctgc 1620

tcttctgata gccatttgat gattgggtta acataattta tgtctttcaa gttcagactg 1680

gtgagtaaag cataggcagt tgtttctacc atacgtgctg taccagtgtt aggtacagag 1740

ctgtctttat gttgaagact gtctttccaa aaacgataaa tgggtggatt acctttaacc 1800

aaagcttctc tcttcaaagc tgaaacaatt gaacaaaact gtgggtgagt tttatctccc 1860

agggaaagag cataggcaga aatggccaat gtaaaggtgc tctgggctgg cagtgtattt 1920

tcaagcagaa aggtgtcagc tttaattaga gctgtgttga ttttctgtaa ttttattggt 1980

tgatactgtg aattttcctt gaaggatcca ttatctaact gataattctc aaccagccac 2040

aataaagaat tacatattga attttggttc tgctctacat atttatgtac ttgtccaagt 2100

actcttaaag caaaagctgt taaccaagtg ctagcactgc cacccttcca cacgctgtaa 2160

gaatagtcag catttctgta ggacataatg ctcaccatcc cttcttttaa ttttttctcc 2220

aggttccgct tttcaattaa tgggtcggaa tgaaaaatgt tccaatgatt tcctgtttcc 2280
aggtagtgaa aaacatagaa tactgggaca acgctcatca gctccgcctc tgcactccct 2340
ttggggaggt gggttaggat attgatgcct tcccgactta gaactgcaga caagatctca 2400
cctacaagca gtccttttac actcaaaatc cttttgattt ctgttttggg gaccaaatct 2460
aatggtatcc tgtatgggaa ctcctttcgn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnc ataaataccc 2520
ctaggatcca aagtaatacc agaatagctt tccctttga caccttctgg caccactcgt 2580
aacgatttta ctaagatttc ttttccaaac gaagtctcca gtgagaaatt gatgttctga 2640

aggccaattt ccagaggaag cacagtaaag gtcaccaagt gattagagga gccctctact 2700
ttctgtcgca cacatttgga ggactttgtg ccctgatgat caatgactgg gctttctgaa 2760
gtgcagattc cctccacagc agacatttta acacagaact gcatcccaga agtcctatag 2820
ttgtaaacag ttcctttcaa ctggacctgt tctcctcgta caacagaata tggtatattc 2880
atttccagga agacatcttt gaacaccttt gccttaatag tatcagcaac acatatacca 2940
ctgtttgaaa tgccaacacc ttgaatttcc caggtagtta cagaatcagg tagggcaaac 3000
tgcaactgtt ttcttctggg aacaagatga acttcccata accagctttc tggaaaataa 3060

ctccgaattt ctggcttgct tactggtaac agggtcttca tgtgtagcct tcccaattgc 3120
aagtctttat gagagttatt agcacggagc tggcttgcga cgacacaaca ttcagtgaaa 3180
gctttgacgc atctcggccc tacactaatc cgtgcagctc gctgctcaca ggtttcatca 3240
tgattaatac ggactccatc gtaacaacat ttcttcacta ctaaatgttt atatttagca 3300
gctatttctt ctatcttctc ttgtagcatt cttcttggcc tgataatttc tttacaaggt 3360
tcatcatttt cttgggagtc atctgcattt gcattagtga ggaaggtaag tccagctagg 3420
tggaacacat tggcattgtt gaggccacca cctgccccac agcccagatc actcttctct 3480

aagaattgaa atactctttc caagggcttt ttggctcttc tttggactcc atacacagcg 3540
ctgtccactg ctgttaatgc cacccaggaa tccatcccag ttaccatatt aagagacaca 3600
gtttggcctg gagaatatgt atctgcatca ggagacagat gaacctggag ctggttgcca 3660
catttttctt caatatttaa ccagactgaa tcagacacta attctgctgt ctgctctcct 3720
gtgacgatgt aatagaccag gagtcgggat gaaggaacca tgttctgcgt tactggaatg 3780
tttatacttt gataagatgc atctgaaagt ttctcccttg tgccaaagtg gataattttg 3840
cccttggata aaatcaagta attatagtga gttattttgt caatatatgg gcttttgggg 3900

gtaacaataa tattcaaata ttctcccact agcaaagcct tgtggttatc agtccaatcg 3960

atataaaggt aactttggct gagagatgag tatgctattg ctcggtaacc ttccctggcc 4020

tgattttcgt ctggaagatc tggagcatca gttttgacat taaactccag caccgtcact 4080

ccagatggga gattaaccac aaacgaagct actccatcat caacacgtgt tacacttttc 4140

cttggctcca agtcagatgt ctcttggttg acatcaattg tttgtgcatt cagtgttact 4200

gggacccctc ctaccaactg gtcaagcgca tctttaacct gcaccttgat ggaatatgga 4260

atcccaggct tcaggaaaag aggagtagca accaaattca gtttgtaggg agagaggaca 4320

tatttgatgc caggtatttc tgcctcttca gaaaatccac ctgtagactc tatgactgtt 4380

acagcaatat aaaggtactt gttgtttaaa tcttctaaac tgtagtatga cagttctttg 4440

actgctgttt cagaatcaaa tgtgacttga gcaattccat ttatcaacat tgtgttttgc 4500

attgctgttt gcatcatttc tttttgatca tcttttaagt cttctcttat tccaaatgtg 4560

atataaacat cagcctcagt gactacttta ttataaaaat atcttgcttt tatagtaatt 4620

tcaaaattct taaagttctt ataaccaatg aaattacttt ctggttctac tgagacagaa 4680

aaatgtggca agacatattc tttaacttca aaaaatgcag ttccagttgt tgaaaagtcc 4740

tctttatatt tagcctggat catccacata ccatatctag gattagacgg aatcttgaag 4800

tcaggaaaag agataattcc aatatgatca atttcttcta ccatgtcaat ttctgatcct 4860

tcaggatcta tgaaagttaa gacagtttct cttttggctg gcttcaagtc atcattcaac 4920

gaataaactc taacctttac tgattggtct ggagtataaa caggtttgtc tgtatgaatg 4980

aagagaaatc cattgtcata ggttattgga atttttttg attttgaaaa atgctttgat 5040

acaacttcca aatacacata agaaacttgg ttttgtcctc caggtaattg ttttggttgt 5100

attgttaaga ctgccgagtt ttggaattta ttctctgagg ataaatgaac atggcctgag 5160

gagtaactaa atttttatc aggataactt ttaatagaga ttgttgcatc aaatgcttca 5220

gtgtatccat aaacttgaat cacaatgttt tcagatgctc caacacggaa tatttttggt 5280

gctgaaatga catatgtttg ctcctgtccc caagtttttc ccaggaagat taaaaaacaa 5340

agtattccca aaaggcccat ggttggaggt agcaggaaat catg 5384

<210> 7

<211> 5448

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 7

gagtgcaaag tcaagatttt atggcatttt ctgtccttgg tatttttctt tcaagcaagg 60

atatgttttg ataaggggct acagtttcag tgggtctctt cttccggccc caaccaacac 120

ccctgactgc taactttaca gacttgtttc agtctattgg cactgacatc tgatagcctt 180

gggggacctg ttttcgcctc ccctcaaggc tatccatttc acaaagtcgt aactcatcag 240

cttgtgcttt actctaaaga aagtgtatct gattctaggc taggtttcca agccagagga 300

ggagcaatcc ccccgccgca ggaggaatct tcgtgcagca gaacttttca ttcacagctg 360

tttaaaaaga ggtcttcagc aaagttattc aaattctcta caaatgcttg acaggatgga 420

cacgttgtgt ctgtgggcca atattcaatc caggtggagg aatctagagg gtatatatac 480

ttgaaactga aattgtgttt gatctgcaga acctctttgc ccatgattaa atactgcttc 540

cctttcacca ggttggcatt ggtacagctc atctttttaa tgaaggtgac ctccgaattc 600

tcatcagcag cttcccctgt tttgtaagtg accagaagag tcgcagtgta cttgacaaaa 660

acattttctt cagtggctga tgtgatcctg actttataag catatgcagt ctctggttta 720

caggctttct cttttctgga gtctgcagag atggctaggt ctacttctgc ctgcagttgc 780

gcacagtcag cttccacaca tgtgcaagct gctccttcac agactttctg aagcctggtg 840

tcagaaatgc tataaatcat ggtgcactgc ttatctggtc tgtgatactc gtacaccgtg 900

aaggtagcag gattcagaaa cccaacttgg aaaagttcaa atatccggaa ccggacacag 960

aggaaatctc tggaggggat cgaattcagt tgcagaatga catggccatc tttgatctgg 1020

taatcagtta gtagttgatc cactccttcc acaagagccc gtaaatcttc ctcgtttgct 1080

ccgattccag tcggcagtga tatatccatt actgcatggg aggacccgga tgttgactcc 1140

tccttgctgg gcttgtagct ggcacatgct attatgcgct tgaatccaga gtcactgagc 1200

ctgaagtggc tggatgcttc aatatcttgg gtatcaattt tcaagtaaaa gctgcaaaat 1260

tcctcagaga cactaatttt gtgaaccaca gtttttacat atactgtggc caagccactg 1320

ctgtagcctg tgctgacaac aaggtcatca ttgagagata cctccactgg cctccccagg 1380

aaatgcttct ctgtcacctt atacttgtgg aagtcacctt cgtgtttgta ggcgacattg 1440

atgtccatat ccaaatgaat ttgttttaac aggagtgaat attctgtcag gccctcgatg 1500

gcattaatcg tatcctgggt ggaataaaag ccgcctccat acctctgctc ttcagatagc 1560

cacttgatga tggggttggc gtaattcata tccttcagtt tcaggctggc gagcaaagca 1620

taggctgtgg tttcaaccat acctgctgtg ccgctgctgg gcacagagct gtctggacgt 1680

ttgagggtat ctctccagta acggtaaatg ggcggatcac ctttaacaaa agcttccttc 1740

ctcagggccg acacaattag acgaaacctc gggtgggttc tgtctcctag ggaaagagca 1800

taggctacaa tggccagtgt gaaggtgctc ttggatggca gggtgttttc aagcaggaag 1860

gagtcggctt tatctagcgc tgtgtggatt ttcatggtgg ggcatatgtc aactgccttt 1920

ctaattccaa tcacagaaaa ggctgtaaga tacaaagttt tctcttgggc ttcagcaggc 1980

aaagtaccct gtaattttat tggtagatat tgggaatttt ccttgaaaga gccgttttcc 2040

agctgacact tctcaaccag ccatagcaaa gagttacaaa ttgagttttc atcctgtttt 2100

acatacttgg ccacctgtcc aagcactctc agagcaaaag ctgtcagcca ggtactagcg 2160

ctcgcccccc tccacatgct gtaggaatag tcagcgtttc tgtaggacat gacgctcacc 2220

acccccttgtt ttatttttttt ctccaggctc tgtcttttac tcagtgtatc aggatagaaa 2280

atattccaat ggtttcctgc ttccaggtag tggaaaacat agaacaccgg agctatgctc 2340

atgagctctg cctctgcact gcccttgggg aggtgggtta ggatgttgat gccttcctta 2400

ctcagaaccg tggacaagaa ctcccctaca agcagtcctt tgacactcaa aatcctttca 2460

actttggtct tggggaccaa atctaatggg atcctgtatg ggaattcctt tcgtctgtta 2520

acaataccac gaattccctt agggtccaga atcacgccgg catagctttc cctcttgact 2580

ccttctggca ctacccgtaa tgtctttact aagatgtctt tcccaaatga ggtctctagt 2640

gagaagttta tggagtgaag gccaatttcc agaggaagca gggtgaaggt caccaagtga 2700

ctggacgagc cctctatcct ctggaacaca catctggagg gcctggaggt gtgaaggcta 2760

gcagctgagc ttcctgaagt gcagatcccc tccacagcag acattttaac acagaacttt 2820

gtccctgagg tcatatagtt gtaaacagtt cctttcaatt ggatctgttc tcctcgcaca 2880

acagaatatg gtatgttcat ctccaggaag acttctttga acacctttgc cttgagtgta 2940

tcagcaacac atataccatt gtctgaaatg ccaatgcctt gaatttccca agtcgttagt 3000

gagtcaggca gcgtgacctg cagctgtttt cttttgggaa cgcgatgaat ttcccatagc 3060

cagctctctg gaaagtagct tcggatatct gccttcatca ctggtaacag ggtcttaatg 3120

tggatccttc ccagttggac aggtttatgg gggctttctt ttcggatctt gttcgcaata 3180

gtacagcact cgttgaaggc cctgatgcag agagggccta tggtaacccg ggccactcgc 3240

tcctcacagg tttcgtagaa gttcactcgg gctccgtcat agcagcattt ctttggcaca 3300

ctatgtttgt acttagcagc ttgttcttct attttctgcc ttaggagatg caggtttctc 3360

tttgacctga gaatttcttt acaagagtca tcacgataat gggagtcatc tgcgtttgcg 3420

ttggtgagga aggtgagccc agctagatgg aatacatctg cattgtcatg gccaccacct 3480

gccccacagc ccaggtcact cttttcatcc aaagcttgaa agactctttg catggccctt 3540

ttggcgtttc cctggacttt atacacagct ctgtccactg ctgatagtgc tacccatgag 3600

tctgcttcag tcaccatgtc aagggacaca gtttggcctg gagaatacac atattcatct 3660

ggagacagat ggacctggag ctggttgcca cacttctcct caatatttat ccagactgcg 3720

tcagccacta attctgctgt ttgctcccct gtgactatgt aatagaccag gagtcgtgct 3780

gaaggaacca tgttctgtgt cactggaata tttatatttt gataagttga ggagaaaagt 3840

ttctctcttg tgccgtactg tacaattttg cctttggata aaatcaagta attatagtga 3900

gttattttgt cgatatatgg gctcttgggg gtaaccataa tattcaggta ttctcccaca 3960

agcatgggct tgtagttttc agtccaagcg atgtaaatgt aactttggct gagagacgag 4020

tacgcaactg cttcgtactc tttgctggct tgattttctt cgggaagttc tgggtcatca 4080

gttctgatct caaactttag caccgtcaca tttgatggga ggttcagcac aaacacagct 4140

actccatcag tgtcatgagt gatgctcctc tttgtttcca agtcagatgt ctcttgattc 4200

acatcgactg tttgtgccat cagagttact gggacccctc ctaccgcctg ctcgagtgaa 4260

tctttaacct gtgccttgat ggaaaatgga atcccgggct tcacgaaaag aggagtagcg 4320

accaaattca gtgtgtaggg agagaggaca tatttgactc cagggatttc tgcctcttct 4380

gaaaatccac ctgaagattc tgtgactgtt actgcaatat aaaggtactt gttgtttaag 4440

tcttctagac tgttgtagga cagctcttta actgctgttt cagaatcaaa agagatctga 4500

gcaactccgt caaccaactt tgcggcttgt gtggctttgt gcatcatctg cttctcctca 4560

tcttttatgt cctctctcaa tccaaaaaag gcatacactt cagcatcagg taccacttta 4620

ttataaaaat atcttgcttt cacagtgatt tcaaagttct taaagttttt atagccaatg 4680

aaggttcttt ctagttctat tgaaacagag aatcgtggca agacatattc tttaatttca 4740

aagtatgcag ttccagttgt tgtaaaatcc ttcttatagt tagctttaat tgtccaaaca 4800

ccatacttgg gattagatgg aatcttgaag tcaggaaaag agataattcc ggtgtaatca 4860

ttttcttcta caatgtcaac ttctgatcct tcggggtcta tgaaagttaa gacagtctcc 4920

cgtttggctg gcttcaagtc gtcacccaga gaatagactc tgatctttac tgactggtcc 4980

ggcgtgtaaa caggtttgtc tgtatggatg aagagaattc cattgttata ggtaattggt 5040

attttctttg attttgaaaa gtgttttgac acaacttcca gatacacgtg agagactggg 5100

ctttcttctc taggaacttg attgggctgt agtgtcaaca gtgccgcgtt ttggaatttg 5160

ttttccgggg acaaattaac atagcctgaa gagaaggtga ctttttttgtc aggatagctt 5220

tttagagaaa gagttgcatc aaatgcttca gtgtagccat ggacttgaat taccacattt 5280

tcagacgagc cgacccggag gattttgggt gctgaaatga cgtaggtttg ttcctgtccc 5340

caagttttgt ccaggaaaat taaaagacaa agtattcccc aaagacccat ggctggtagc 5400

ggcataaacc catgggcatg gcctccctgt aaccactttc cttttaaa 5448

<210> 8

<211> 4497

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 8

tacagttgag tgcaaagtca agcttttatg gcattttctg tccttggtat ttttttttc 60

aagcaagacc atgttttcct aaggggctac aatttcagtg agtctcttct tccggcccca 120

acaaacaccc ctggctgcta acgttacaga cttgttccag cttattggtg ctgatgtcca 180

atagccttgg gggacctgcc ttcggctctc cacaaggcta ttttgtttca caaagtaact 240

cttcaactta cgctttacta taaagaaaat gtatccgatt ctaggctaag tttccaagcg 300

atcctggctc ctaggagcca ccaacaggag tacccgggaa ggccacgcag cagaacttcc 360

tcaggcattt tcacagccat ttagaaagat gtcttcagcg aactcgtcca aattagctac 420

aaacgcttgg caggatggac acgttgtgtc tgtgggccaa tattcaatcc aggtggagga 480

atctagaggg tatatatact tgaaactgaa attgtgtttg atctgcagag cctctttgcc 540

catgattaaa tattgctttc ctttcaccag gttggcgttg gtacagctta tctttttaat 600

gaaggtgatc tcagagtcct tctcagcagc ggcttcccct gttttgtaaa tatccagaag 660

cgtcgcagtg tacttgacaa aaatgttttc ttccgtggcc gacgtgatcc tgaccttata 720

agcatatgca atctctggtt tacatgctgt ttctttcctg gtgtctgcag agatggccag 780

gtccagttct gcctgcagtt gcccacaatc agcttcaacg catttgcatg ccgctccttc 840

acagactctc tgaaggttgg tgtcagaagt gctgtaaatc atggtacact gcttatctgg 900

tctgtgatac tcgtacaccg tgaacgtagc aggattcaga aacccaactt ggaaaagttc 960

aaatatccgg aaccgaacac aaaggaaatc tctggaggga atcgaattca attgcagaat 1020

aacatgactg tctttgatct ggtaatcagt taggagttga tctactcctt ccacaagagc 1080

tcgtaaatct tcttggtttg ctccgattcc ggtcggcagc agtatatcca ttactgcatg 1140

ggaggaccca gatgctgact cctccttgct gggcttgtag ctggcacagg ctattatgcg 1200

cttgtgtccc gagtcactgt agctgaggta gctggaggct tcaacttctt gggtatcaat 1260

tttcaagtaa aagctgcaaa attcctcagc gacactagtt ttgtgaacca cagtttttac 1320

atatactgta gccaagccac tgctatagcc tgtggtgacg atgaggtcat cattgagggg 1380

tacctccact ggcctcccga ggaagttctt ctctgtcact ttatactggt agaaatcccc 1440

tttgtgtttg taggagacat tgatatccat atccaaatga agttgtttaa ccaggagtga 1500

atactctgtc aggccctcga tggcgttaat ggtatcctgg gtggaataaa agccgcctcc 1560

atacctctgc tcctcagata gccacttgat gatcgggttg acataactcg tctccttcag 1620

gttcaggctg gtgagcaaag cataggccgt ggtttctacc atacctgctg tgccgctgtt 1680

gggtgctgag ctgtctggac gttggagagt gtctctccag aaacggtaaa tgggcgggtc 1740

tcctttaacc aaagcttccc tcttcagggc tgacacaata gaacgaaact tcgggtgggt 1800

tctgtctccc agggagagag cataggccac aatggccagg gtgaaggtgc tcttggaagg 1860

cagggtcctt tcaagtagga aggagtcagc tttagccagc gctgtgtaga ttttctccgt 1920

ggggcatatg ccaatagcct ttctaattcc aatcacagaa aaggctgtaa gatataaagt 1980

gttctcttgg gcttcagcag gcaaagtacc ctgtaatttt attggtagat attgggaatt 2040

ttccttgaaa gatccgtttt ccagctgaca cttctcaatc agccataaca aggagttaca 2100

gatcgagtat tggtcttgtt tcacatactt gttcacctgt ccaagcactc tcagagcaaa 2160

agctgtcagc caggcactag agcttgctcc cttccacatg ctgtaggaat agtcagcgtt 2220

tctgtaggac atgacgctca ccagcccttc ttttatttt ttctgcaggc tctgttttct 2280

agctaacgta tcagggtgga aaatattcca atggtttcct gcttccaggt agtggaaaac 2340

gtagaacacc gggactatgc tcatgagttc tgcctcggcg ctgcccttgg ggaggtgggt 2400

taggatgtcg atgccttctt tactcagaac cgtggacaag aattccccta taagcagtcc 2460

ttttacactc aaaatccttt tgacgttggt tttggggacc aaatctaatg gtatcctgta 2520

tgggaattcc tttcgtctgt taacaatacc ataaactccc ctggggtcca gagtcacacc 2580

agcatagctt tccctttga tcccttctgg cactacccgt aatgtcttca ctaagatttc 2640

tttcccaaat gaagtctcta gtgagaagtt tatggagtga aggccaattt ccagaggaag 2700

caggctgaag gtcaccaagt gactggagga gccctctatt ctctggcgca cacatctgga 2760

ggacctagag gtctgagggc tagcagccga gcttcctgga gtgcagattc cctccacggc 2820

agacatttta acacagaaca ttgtcccaga ggtcctataa ttgtaaacgg ttcccttcaa 2880

ttggatctgc tcccctcgta caacagaata tggtatgttc atctccagga agacatcttt 2940

gaacaccttt gccttgagtg tgtcagcaac acatatacca ttgtctgaga tgccgatgcc 3000

ttgaatttcc caggtcgtca gtgagtcagg cagtgcaacc tgcagctggt ttcttttggg 3060

aacacgatga acttcccata gccagctctc tggaaagtag cttcggattt ctgccttcat 3120

cactggtaac agggccttta tttggatcct tcccaacagc atgcctttgt ggtggctttc 3180

ttttcggatc ttatccgcaa tagtacaaca ctcgttgaag gccctgatgc agtgtgggcc 3240

tatggtcacc cgggcaactc gctgctcaca ggtttcgtat ttgttttctc gggctccatc 3300

ataacagcat ttcttgggca cacggtgttt gtatttagca gcttgttctt ccactttctg 3360

atgcaggagc tgcaggtctc tctttggcct gagaatttcc ttacaagagt catcgtggta 3420

ttgggagtca tctgcgtttg cattggtgag gaaggtgagc ccagctagat ggaatacatc 3480
tacattgtca cggccaccac ctgccccaca gcccaggtca ctcttgtcat caaaagcttg 3540
gaacactctt tgcatggccc ttttggcttt tccccggact ccatacacag cgctgtccac 3600
cgcagatagt gccacccatg agtctgcttc agtcaccatg tcaagggaca cagtttggcc 3660
tggagaatac acgtctttat ctggagacag atggacctgg agctggttgc cacacttctc 3720
ctcaatgttt atccagactg cgtcagccac caattctgct gtctgctccc ccgtgactat 3780
gtaatagacc aggagccgcg ctgaaggaac catgtcctgt gtcactggga tgtttatatt 3840

ttgataagat gaatagagaa gtttctcctt tgtgccatac tgtacaattt tgcctttgga 3900
taaaatcaag taattatagt gagttatttt gtcaatatat ggactcttgg gggtgacgat 3960
aatattcaga tattctccca caagcatggg cttgtagttt tcagtccagc caatgtaaat 4020
gtaactctgg ctgagggatg agtatgtaac tgcttcatat tctttgctgg cttgattttc 4080
ttcgggaagt tccggggcat cagttttgac ctcaaacttc agtgatgtca cttctgatgg 4140
gaggttcacc acaaatgaag ccactccatc agcagagtgt gtgatgctcc tctttggttc 4200
caagtcagat gtctcttgat tcacattgac tgtttgtgcc atcagagtta ctgggacccc 4260

tcctaccaac tgctcgagtg aatccttaac ctgtaccttg atggaaaatg gaatcccagg 4320
cttcaggaaa agaggggtag cgaccaaatt cagtgtatag ggagagagga cgtatttgat 4380
gccaggaatt tctgcctctt ccgaaaaccc acctacaagg gcagcaagca ctgagttaat 4440
gtttccggaa agatgatggc gggctgtagg acatctgtcg gtctctgtgc tatccat 4497

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9

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

1 5 10 15

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 10

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 11

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 12

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 13

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 14

ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 15

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

aauaacucac uauaauuacu u 21

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

cuuccucugg aaauuggccu u 21

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

uccucuggaa auuggccuuc a 21

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

aaaauguuuu ugucaaguac a 21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

auucagaaag ucugugaagg a 21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

acacugaagc auuugaugca a 21

<210> 25

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

gcaguucugu guuaaaaugu c 21

<210> 26

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

aggauuuuga guguaaaagg a 21

<210> 27

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

aaugaugaac cuuguaaaga a 21

<210> 28

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

aucauuggaa cauuuuucau u 21

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

agccagaaau ucggaguuau u 21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

ucccugggag auaaaacuca c 21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

gaaaaugaug aaccuuguaa a 21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

auugcucaag ucacauuuga u 21

<210> 33

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

gagauugcau augcuuauaa a 21

<210> 34

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

guuauccuga uaaaaaauuu a 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

aggaaguuug cagcuuuuau u 21

<210> 36

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

gaagaaauug aucauauugg a 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

auccugauaa aaaauuuagu u 21

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

uggaaaagaa aucuuaguaa a 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

ucuuaucaaa guauaaacau u 21

<210> 40

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

ucccuacaaa cugaauuugg u 21

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

caggagcaaa cauaugucau u 21

<210> 42

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

acauguaaca acuguaguuc a 21

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

caggaaauca uuggaacauu u 21

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

uuuaagaauu uugaaauuac u 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

uauucugcaa cugaauucga u 21

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

gcccuuggaa agaguauuuc a 21

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

ccugauaaaa aauuuaguua c 21

<210> 48

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

cccuuggaaa gaguauuuca a 21

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 49

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 50

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 50

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 51

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 58

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 59

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 59

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 60

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 61

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 64

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 65

<211> 21

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 65

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 66

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

aaguaauuau agugaguuau uuu 23

<210> 67

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 68

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

aaggccaauu uccagaggaa gca 23

<210> 69

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 70

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

ugaaggccaa uuuccagagg aag 23

<210> 71

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 72

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

uguacuugac aaaaacauuu ucu 23

<210> 73

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 74

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

uccuucacag acuuucugaa uuu 23

<210> 75

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

uugcaucaaa ugcuucagug uau 23

<210> 76

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

gacauuuuaa cacagaacug cau 23

<210> 77

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

uccuuuuaca cucaaaaucc uuu 23

<210> 78

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

uucuuuacaa gguucaucau uuu 23

<210> 79

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

aaugaaaaau guuccaauga uuu 23

<210> 80

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

aauaacuccg aauuucuggc uug 23

<210> 81

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

gugaguuuua ucucccaggg aaa 23

<210> 82

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

uuuacaaggu ucaucauuuu cuu 23

<210> 83

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

aucaaaugug acuugagcaa uuc 23

<210> 84

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

uuuauaagca uaugcaaucu cug 23

<210> 85

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

uaaauuuuuu aucaggauaa cuu 23

<210> 86

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

aauaaaagcu gcaaacuucc uca 23

<210> 87

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

uccaauauga ucaauuucuu cua 23

<210> 88

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

aacuaaauuu uuuaucagga uaa 23

<210> 89

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

uuuacuaaga uuucuuuucc aaa 23

<210> 90

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

aauguuuaua cuuugauaag aug 23

<210> 91

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

accaaauuca guuuguaggg aga 23

<210> 92

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

aaugacauau guuugcuccu guc 23

<210> 93

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

ugaacuacag uuguuacaug uac 23

<210> 94

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

aaauguucca augauuuccu guu 23

<210> 95

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

aguaauuuca aaauucuuaa agu 23

<210> 96

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

aucgaauuca guugcagaau aac 23

<210> 97

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

ugaaauacuc uuuccaaggg cuu 23

<210> 98

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

guaacuaaau uuuuuaucag gau 23

<210> 99

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

uugaaauacu cuuuccaagg gcu 23

<210> 100

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 100

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 101

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 101

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 102

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 102

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 103

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 104

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 105

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 106

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 107

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 108

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 109

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 109

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 110

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 110

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 111

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 111

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 112

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 112

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 113

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 114

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 115

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 115

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 116

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus musculus

<400> 116

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 117

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 117

aauaacucac uauaauuacu u 21

<210> 118

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 118

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 119

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 119

cuuccucugg aaauuggccu u 21

<210> 120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 120

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 121

uccucuggaa auuggccuuc a 21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 122

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 123

aaaauguuuu ugucaaguac a 21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 124

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 125

auucagaaag ucugugaagg a 21

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 126

acacugaagc auuugaugca a 21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 127

gcaguucugu guuaaaaugu c 21

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 128

aggauuuuga guguaaaagg a 21

<210> 129

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 129

aaugaugaac cuuguaaaga a 21

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 130

aucauuggaa cauuuuucau u 21

<210> 131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 131

agccagaaau ucggaguuau u 21

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 132

ucccugggag auaaaacuca c 21

<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 133

gaaaaugaug aaccuuguaa a 21

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 134

auugcucaag ucacauuuga u 21

<210> 135

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 135

gagauugcau augcuuauaa a 21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 136

guuauccuga uaaaaaauuu a 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 137

aggaaguuug cagcuuuuau u 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 138

gaagaaauug aucauauugg a 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 139

auccugauaa aaaauuuagu u 21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 140

uggaaaagaa aucuuaguaa a 21

<210> 141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 141

ucuuaucaaa guauaaacau u 21

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 142

ucccuacaaa cugaauuugg u 21

<210> 143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 143

caggagcaaa cauaugucau u 21

<210> 144

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 144

acauguaaca acuguaguuc a 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 145

caggaaauca uuggaacauu u 21

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 146

uuuaagaauu uugaaauuac u 21

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 147

uauucugcaa cugaauucga u 21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 148

gcccuuggaa agaguauuuc a 21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 149

ccugauaaaa aauuuaguua c 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 150

cccuuggaaa gaguauuuca a 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 151

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 152

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 153

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 154

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 155

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 156

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 157

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 158

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 159

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 160

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 161

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 162

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 163

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 164

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 165

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 166

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 167

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 168

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 168

aaguaauuau agugaguuau uuu 23

<210> 169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 169

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 170

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 170

aaggccaauu uccagaggaa gca 23

<210> 171

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 171

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 172

ugaaggccaa uuuccagagg aag 23

<210> 173

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 173

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 174

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 174

uguacuugac aaaaacauuu ucu 23

<210> 175

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 175

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 176

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 176

uccuucacag acuuucugaa uuu 23

<210> 177

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 177

uugcaucaaa ugcuucagug uau 23

<210> 178

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 178

gacauuuuaa cacagaacug cau 23

<210> 179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 179

uccuuuuaca cucaaaaucc uuu 23

<210> 180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 180

uucuuuacaa gguucaucau uuu 23

<210> 181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 181

aaugaaaaau guuccaauga uuu 23

<210> 182

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 182

aauaacuccg aauuucuggc uug 23

<210> 183

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 183

gugaguuuua ucucccaggg aaa 23

<210> 184

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 184

uuuacaaggu ucaucauuuu cuu 23

<210> 185

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 185

aucaaaugug acuugagcaa uuc 23

<210> 186

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 186

uuuauaagca uaugcaaucu cug 23

<210> 187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 187

uaaauuuuuu aucaggauaa cuu 23

<210> 188

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 188

aauaaaagcu gcaaacuucc uca 23

<210> 189

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 189

uccaauauga ucaauuucuu cua 23

<210> 190

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 190

aacuaaauuu uuuaucagga uaa 23

<210> 191

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 191

uuuacuaaga uuucuuuucc aaa 23

<210> 192

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 192

aauguuuaua cuuugauaag aug 23

<210> 193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 193

accaaauuca guuuguaggg aga 23

<210> 194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 194

aaugacauau guuugcuccu guc 23

<210> 195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 195

ugaacuacag uuguuacaug uac 23

<210> 196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 196

aaauguucca augauuuccu guu 23

<210> 197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 197

aguaauuuca aaauucuuaa agu 23

<210> 198

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 198

aucgaauuca guugcagaau aac 23

<210> 199

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 199

ugaaauacuc uuuccaaggg cuu 23

<210> 200

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 200

guaacuaaau uuuuuaucag gau 23

<210> 201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 201

uugaaauacu cuuuccaagg gcu 23

<210> 202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 202

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 203

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 204

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 204

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 205

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 206

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 206

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 207

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 208

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 208

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 209

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 209

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 210

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 210

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 211

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 211

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 212

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 212

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 213

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 214

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 215

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 216

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 216

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 217

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 218

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 218

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 219

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 220

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 221

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 222

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 223

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 224

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 224

cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 225

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 225

gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 226

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 227

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 228

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 229

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 230

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 231

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

gauuuugagu guaaaagga 19

<210> 232

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

ugaugaaccu uguaaagaa 19

<210> 233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

cauuggaaca uuuuucauu 19

<210> 234

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

ccagaaauuc ggaguuauu 19

<210> 235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

ccugggagau aaaacucac 19

<210> 236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

aaaugaugaa ccuuguaaa 19

<210> 237

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

ugcucaaguc acauuugau 19

<210> 238

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

gauugcauau gcuuauaaa 19

<210> 239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

uauccugaua aaaaauuua 19

<210> 240

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

gaaguuugca gcuuuuauu 19

<210> 241

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

agaaauugau cauauugga 19

<210> 242

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

ccugauaaaa aauuuaguu 19

<210> 243

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 243

gaaaagaaau cuuaguaaa 19

<210> 244

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 244

uuaucaaagu auaaacauu 19

<210> 245

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 245

ccuacaaacu gaauuuggu 19

<210> 246

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

ggagcaaaca uaugucauu 19

<210> 247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

auguaacaac uguaguuca 19

<210> 248

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

ggaaaucauu ggaacauuu 19

<210> 249

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

uaagaauuuu gaaauuacu 19

<210> 250

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 250

uucugcaacu gaauucgau 19

<210> 251

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

ccuuggaaag aguauuuca 19

<210> 252

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

ugauaaaaaa uuuaguuac 19

<210> 253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

cuuggaaaga guauuucaa 19

<210> 254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 258

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 259

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 260

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 261

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 262

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 264

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 264

acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 265

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 265

aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 266

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 268

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 269

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 270

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 270

caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 271

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 272

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 272

gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 274

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 274

uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 275

ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 276

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 277

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 277

aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 280

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 281

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 282

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 282

caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 283

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 283

cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 284

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 284

gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 285

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 285

aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 286

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 286

uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 287

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 287

ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 288

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 289

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 290

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 290

cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 291

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 291

uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 292

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 292

acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 293

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 293

uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 294

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 294

caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 295

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 295

cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 296

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 297

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 297

aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 298

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 298

uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 299

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 299

ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 300

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 300

acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 301

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 301

aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 302

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 302

aaaucaagua auuauagug 19

<210> 303

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 303

aaguaauuau agugaguua 19

<210> 304

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 305

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

aaggccaauu uccagagga 19

<210> 306

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

auuauaguga guuauuuug 19

<210> 307

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 308

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 309

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 310

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 311

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

uccuucacag acuuucuga 19

<210> 312

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 313

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 313

gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 314

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 314

uccuuuuaca cucaaaauc 19

<210> 315

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

uucuuuacaa gguucauca 19

<210> 316

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

aaugaaaaau guuccaaug 19

<210> 317

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 317

aauaacuccg aauuucugg 19

<210> 318

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 318

gugaguuuua ucucccagg 19

<210> 319

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 319

uuuacaaggu ucaucauuu 19

<210> 320

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

aucaaaugug acuugagca 19

<210> 321

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

uuuauaagca uaugcaauc 19

<210> 322

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 322

uaaauuuuuu aucaggaua 19

<210> 323

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 323

aauaaaagcu gcaaacuuc 19

<210> 324

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 324

uccaauauga ucaauuucu 19

<210> 325

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 325

aacuaaauuu uuuaucagg 19

<210> 326

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

uuuacuaaga uuucuuuuc 19

<210> 327

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

aauguuuaua cuuugauaa 19

<210> 328

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 328

accaaauuca guuuguagg 19

<210> 329

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 329

aaugacauau guuugcucc 19

<210> 330

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 330

ugaacuacag uuguuacau 19

<210> 331

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 331

aaauguucca augauuucc 19

<210> 332

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 332

aguaauuuca aaauucuua 19

<210> 333

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 333

aucgaauuca guugcagaa 19

<210> 334

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 334

ugaaauacuc uuuccaagg 19

<210> 335

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 335

guaacuaaau uuuuuauca 19

<210> 336

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

uugaaauacu cuuuccaag 19

<210> 337

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

aaaucaagua auuauagug 19

<210> 338

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 338

aaguaauuau agugaguua 19

<210> 339

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 339

uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 340

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 340

aaggccaauu uccagagga 19

<210> 341

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

auuauaguga guuauuuug 19

<210> 342

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 342

ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 343

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 343

uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 344

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 344

uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 345

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 345

aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 346

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 346

uccuucacag acuuucuga 19

<210> 347

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 347

uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 348

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 348

gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 349

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 349

aaaucaagua auuauagug 19

<210> 350

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 350

aaguaauuau agugaguua 19

<210> 351

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 351

uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 352

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 352

aaggccaauu uccagagga 19

<210> 353

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 353

auuauaguga guuauuuug 19

<210> 354

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 354

ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 355

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 355

uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 356

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 357

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 357

aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 358

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 358

uccuucacag acuuucuga 19

<210> 359

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 359

uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 360

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 360

gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 361

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 361

aaaucaagua auuauagug 19

<210> 362

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 362

aaguaauuau agugaguua 19

<210> 363

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 363

uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 364

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 364

aaggccaauu uccagagga 19

<210> 365

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 365

auuauaguga guuauuuug 19

<210> 366

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 366

ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 367

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 367

uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 368

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 368

uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 369

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 369

aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 370

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 370

uccuucacag acuuucuga 19

<210> 371

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 371

uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 372

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 372

gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 373

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 373

aaaucaagua auuauagug 19

<210> 374

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 374

aaguaauuau agugaguua 19

<210> 375

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 375

uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 376

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 376

aaggccaauu uccagagga 19

<210> 377

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 377

auuauaguga guuauuuug 19

<210> 378

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 378

ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 379

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 379

uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 380

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 380

uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 381

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 381

aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 382

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 382

uccuucacag acuuucuga 19

<210> 383

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 383

uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 384

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 384

gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 385

cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 386

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 386

uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 387

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 387

acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 388

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 388

uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 389

caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 390

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 390

cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 391

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 391

gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 392

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 392

aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 393

uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 394

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 394

ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 395

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 395

acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 396

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 396

aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 397

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 397

gauuuugagu guaaaaggat t 21

<210> 398

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 398

ugaugaaccu uguaaagaat t 21

<210> 399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 399
cauuggaaca uuuuucauut t 21
<210> 400
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 400
ccagaaauuc ggaguuauut t 21
<210> 401
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 401
ccugggagau aaaacucact t 21
<210> 402
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 402

aaaugaugaa ccuuguaaat t 21

<210> 403

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 403

ugcucaaguc acauuugaut t 21

<210> 404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 404

gauugcauau gcuuauaaat t 21

<210> 405

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 405

uauccugaua aaaaauuuat t 21

<210> 406

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 406

gaaguuugca gcuuuuauut t 21

<210> 407

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 407

agaaauugau cauauuggat t 21

<210> 408

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 408

ccugauaaaa aauuuaguut t 21

<210> 409

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 409

gaaaagaaau cuuaguaaat t 21

<210> 410

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 410

uuaucaaagu auaaacauut t 21

<210> 411

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 411

ccuacaaacu gaauuuggut t 21

<210> 412

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 412

ggagcaaaca uaugucauut t 21

<210> 413

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 413

auguaacaac uguaguucat t 21

<210> 414

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 414

ggaaaucauu ggaacauuut t 21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 415

uaagaauuuu gaaauuacut t 21

<210> 416

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 416

uucugcaacu gaauucgaut t 21

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 417

ccuuggaaag aguauuucat t 21

<210> 418

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 418

ugauaaaaaa uuuaguuact t 21

<210> 419

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 419

cuuggaaaga guauuucaat t 21

<210> 420

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 420

cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 421

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 421

uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 422

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 422

acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 423

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 423

uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 424

caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 425

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 425

cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 426

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 426

gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 427

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 427

aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 428

uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 429

ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 430

acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 431

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 431

aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 432

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 432

cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 433

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 433

uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 434

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 434

acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 435

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 435

uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 436

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 436

caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 437

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 437

cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 438

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 438

gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 439

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 439

aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 440

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 440

uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 441

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 441

ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 442

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 442

acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 443

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 443

aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 444

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 444

cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 445

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 445

uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 446

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 446

acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 447

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 447

uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 448

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 448

caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 449

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 449

cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 450

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 450

gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 451

aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 452

uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 453

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 453

ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 454

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 454

acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 455

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 455
aguucugugu uaaaauguct t 21
<210> 456
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 456
cacuauaauu acuugauuut t 21
<210> 457
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 457
uaacucacua uaauuacuut t 21
<210> 458
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 458

acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 459

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 459

uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 460

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 460

caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 461

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 461

cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 462

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 462

gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 463

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 463

aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 464

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 464

uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 465

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 465

ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 466

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 466

acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 467

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 467

aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 468
aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 469
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 469
aaguaauuau agugaguuat t 21
<210> 470
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 470
uuauagugag uuauuuugut t 21
<210> 471
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 471

aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 472

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 472

auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 473

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 473

ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 474

uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 475

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 475

uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 476

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 476

aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 477

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 477

uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 478

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 478

uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 479

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 479

gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 480

uccuuuuaca cucaaaauct t 21

<210> 481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 481

uucuuuacaa gguucaucat t 21

<210> 482

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 482

aaugaaaaau guuccaaugt t 21

<210> 483

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 483

aauaacuccg aauuucuggt t 21

<210> 484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 484

gugaguuuua ucucccaggt t 21

<210> 485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 485

uuuacaaggu ucaucauuut t 21

<210> 486

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 486

aucaaaugug acuugagcat t 21

<210> 487

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 487

uuuauaagca uaugcaauct t 21

<210> 488

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 488
uaaauuuuuu aucaggauat t 21

<210> 489
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 489
aauaaaagcu gcaaacuuct t 21
<210> 490
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 490
uccaauauga ucaauuucut t 21
<210> 491
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 491

aacuaaauuu uuuaucaggt t 21

<210> 492

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 492

uuuacuaaga uuucuuuuct t 21

<210> 493

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 493

aauguuuaua cuuugauaat t 21

<210> 494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 494

accaaauuca guuuguaggt t 21

<210> 495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 495

aaugacauau guuugcucct t 21

<210> 496

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496

ugaacuacag uuguuacaut t 21

<210> 497

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 497

aaauguucca augauuucct t 21

<210> 498

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 498

aguaauuuca aaauucuuat t 21

<210> 499

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 499

aucgaauuca guugcagaat t 21

<210> 500

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 500

ugaaauacuc uuuccaaggt t 21

<210> 501

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 501

guaacuaaau uuuuuaucat t 21

<210> 502

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 502

uugaaauacu cuuuccaagt t 21

<210> 503

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 503

aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 504

aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 505

uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 506

aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 507

auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 508

ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 509

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 509

uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 510

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 510

uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 511

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 511

aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 512

uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 513

uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 514

gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 515

aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 516

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 516

aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 517

uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 518

aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 519

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 519

auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 520

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 520

ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 521

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 521
uauuauaaaa auaucuugct t 21
<210> 522
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 522
uguacuugac aaaaacauut t 21
<210> 523
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 523
aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 524
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 524

uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 525

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 525

uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 526

gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 527

aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 528

aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 529

uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 530

aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 531

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 531

auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 532

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 532

ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 533

uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 534

uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 535

aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 536

uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 537

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 537

uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 538

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 538

gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 539

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 539

aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 540

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 540

aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 541

uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 542

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 542

aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 543

auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 544

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 544

ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 545

uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 546

uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 547

aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 548

uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 549

uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 550

gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 551

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 551

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 552

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 552

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 553

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 553

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 554

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 554

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 555

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 556

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 557

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 558

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 558

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 559

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 559

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 560

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 560

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 561

auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 562

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 562

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 563

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 563

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 564

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 564

ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 565

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 565

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 566

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 567

gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 568

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 568

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 569

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 569

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 570

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 570

guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 571

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 571

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 572

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 572

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 573

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 573

ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 574

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 574

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 575

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 575

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 576

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 576

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 577

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 577

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 578

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 578

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 579

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 579

cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 580

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 581

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 582

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 582

aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 583

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 584

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 584

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 585

uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 586

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 586

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 587

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 587

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 588

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 588

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 589

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 589

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 590

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 590

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 591

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 591

aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 592

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 592

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 593

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 593

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 594

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 594

ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 595

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 596

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 596

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 597

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 598

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 598

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 599

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 600

acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 601

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 601

uauccguggu uuccugcua 19

<210> 602

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 602

gguuuccugc uaccuccaa 19

<210> 603

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 603

ccuccaacca ugggccuuu 19

<210> 604

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 604

gggccuuuug ggaauacuu 19

<210> 605

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 605

ggaauacuuu guuuuuuaa 19

<210> 606

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 606

cuuuguuuuu uaaucuucc 19

<210> 607

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 607

cuuccugggg aaaaccugg 19

<210> 608

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 608

ggaaaaccug gggacagga 19

<210> 609

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 609

gggacaggag caaacauau 19

<210> 610

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 610

caaacauaug ucauuucag 19

<210> 611

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 611

cauuucagca ccaaaaaua 19

<210> 612

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 612

gcaccaaaaa uauuccgug 19

<210> 613

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 613

ccguguugga gcaucugaa 19

<210> 614

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 614

ggagcaucug aaaauauug 19

<210> 615

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 615

gaaaauauug ugauucaag 19

<210> 616

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 616

gauucaaguu uauggauac 19

<210> 617

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 617

ggauacacug aagcauuug 19

<210> 618

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 618

gaagcauuug augcaacaa 19

<210> 619

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 619

ugcaacaauc ucuauuaaa 19

<210> 620

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 620

aaucucuauu aaaaguuau 19

<210> 621

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 621

aaguuauccu gauaaaaaa 19

<210> 622

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 622

cugauaaaaa auuuaguua 19

<210> 623

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 623

uuaguuacuc cucaggcca 19

<210> 624

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 624

ccucaggcca uguucauuu 19

<210> 625

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 625

uucauuuauc cucagagaa 19

<210> 626

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 626

cucagagaau aaauuccaa 19

<210> 627

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 627

aauaaauucc aaaacucug 19

<210> 628

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 628

cucugcaauc uuaacaaua 19

<210> 629

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 629

cuuaacaaua caaccaaaa 19

<210> 630

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 630

caaccaaaac aauugccug 19

<210> 631

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 631

caauugccug gaggacaaa 19

<210> 632

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 632

ggacaaaacc caguuucuu 19

<210> 633

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 633

ccaguuucuu auguguauu 19

<210> 634

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 634

auguguauuu ggaaguugu 19

<210> 635

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 635

ggaaguugua ucaaagcau 19

<210> 636

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 636

guaucaaagc auuuuucaa 19

<210> 637

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 637

uuuucaaaau caaaaagaa 19

<210> 638

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 638

caaaaagaau gccaauaac 19

<210> 639

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 639

gccaauaacc uaugacaau 19

<210> 640

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 640

ccuaugacaa uggauuucu 19

<210> 641

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 641

uggauuucuc uucauucau 19

<210> 642

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 642

cauucauaca gacaaaccu 19

<210> 643

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 643

cagacaaacc uguuuauac 19

<210> 644

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 644

guuuauacuc cagaccagu 19

<210> 645

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 645

agaccaguca guaaaaguu 19

<210> 646

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 646

aguaaaaguu agaguuuau 19

<210> 647

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 647

agaguuuauu cguugaaug 19

<210> 648

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 648

cguugaauga cgacuugaa 19

<210> 649

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 649

cuugaagcca gccaaaaga 19

<210> 650

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 650

ccagccaaaa gagaaacug 19

<210> 651

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 651

aaacugucuu aacuuucau 19

<210> 652

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 652

aacuuucaua gauccugaa 19

<210> 653

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 653

cauagauccu gaaggauca 19

<210> 654

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 654

gaaggaucag aaguugaca 19

<210> 655

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 655

ugacauggua gaagaaauu 19

<210> 656

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 656

gaagaaauug aucauauug 19

<210> 657

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 657

gaucauauug gaauuaucu 19

<210> 658

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 658

ggaauuaucu cuuuuccug 19

<210> 659

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 659

cucuuuuccu gacuucaag 19

<210> 660

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 660

acuucaagau uccgucuaa 19

<210> 661

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 661

ccgucuaauc cuagauaug 19

<210> 662

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 662

ccuagauaug guaugugga 19

<210> 663

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 663

uguggacgau caaggcuaa 19

<210> 664

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 664

cgaucaaggc uaaauauaa 19

<210> 665

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 665

auauaaagag gacuuuuca 19

<210> 666

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 666

gaggacuuuu caacaacug 19

<210> 667

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 667

caacuggaac cgcauauuu 19

<210> 668

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 668

cgcauauuuu gaaguuaaa 19

<210> 669

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 669

aaguuaaaga auaugucuu 19

<210> 670

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 670

gaauaugucu ugccacauu 19

<210> 671

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 671

ccacauuuuu cugucucaa 19

<210> 672

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 672

cugucucaau cgagccaga 19

<210> 673

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 673

caaucgagcc agaauauaa 19

<210> 674

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 674

gaauauaauu ucauugguu 19

<210> 675

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 675

auugguuaca agaacuuua 19

<210> 676

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 676

agaacuuuaa gaauuuuga 19

<210> 677

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 677

gaauuuugaa auuacuaua 19

<210> 678

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 678

gaaauuacua uaaaagcaa 19

<210> 679

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 679

aaagcaagau auuuuuaua 19

<210> 680

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 680

auauuuuuau aauaaagua 19

<210> 681

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 681

aaguagucac ugaggcuga 19

<210> 682

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 682

cacugaggcu gacguuuau 19

<210> 683

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 683

cguuuauauc acauuugga 19

<210> 684

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 684

cacauuugga auaagagaa 19

<210> 685

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 685

aauaagagaa gacuuaaaa 19

<210> 686

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 686

cuuaaaagau gaucaaaaa 19

<210> 687

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 687

gaugaucaaa aagaaauga 19

<210> 688

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 688

aaaugaugca aacagcaau 19

<210> 689

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 689

acagcaaugc aaaacacaa 19

<210> 690

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 690

aaaacacaau guugauaaa 19

<210> 691

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 691

caauguugau aaauggaau 19

<210> 692

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 692

ggaauugcuc aagucacau 19

<210> 693

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 693

gcucaaguca cauuugauu 19

<210> 694

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 694

auuugauucu gaaacagca 19

<210> 695

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 695

ugaaacagca gucaaagaa 19

<210> 696

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 696

caaagaacug ucauacuac 19

<210> 697

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 697

cauacuacag uuuagaaga 19

<210> 698

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 698

caguuuagaa gauuuaaac 19

<210> 699

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 699

uaaacaacaa guaccuuua 19

<210> 700

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 700

caaguaccuu uauauugcu 19

<210> 701

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 701

uauugcugua acagucaua 19

<210> 702

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 702

aacagucaua gagucuaca 19

<210> 703

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 703

agagucuaca gguggauuu 19

<210> 704

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 704

ggauuuucug aagaggcag 19

<210> 705

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 705

gaagaggcag aaauaccug 19

<210> 706

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 706

agaaauaccu ggcaucaaa 19

<210> 707

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 707

gcaucaaaua uguccucuc 19

<210> 708

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 708

uguccucucu cccuacaaa 19

<210> 709

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 709

gaauuugguu gcuacuccu 19

<210> 710

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 710

gcuacuccuc uuuuccuga 19

<210> 711

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 711

cucuuuuccu gaagccugg 19

<210> 712

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 712

ccugggauuc cauauccca 19

<210> 713

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 713

cauaucccau caaggugca 19

<210> 714

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 714

ccaucaaggu gcagguuaa 19

<210> 715

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 715

cagguuaaag auucgcuug 19

<210> 716

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 716

uucgcuugac caguuggua 19

<210> 717

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 717

ccaguuggua ggaggaguc 19

<210> 718

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 718

ggaggagucc caguaacac 19

<210> 719

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 719

caguaacacu gaaugcaca 19

<210> 720

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 720

gaaugcacaa acaauugau 19

<210> 721

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 721

aacaauugau guaaaccaa 19

<210> 722

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 722

uaaaccaaga gacaucuga 19

<210> 723

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 723

caucugacuu ggauccaag 19

<210> 724

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 724

gauccaagca aaaguguaa 19

<210> 725

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 725

caaaagugua acacguguu 19

<210> 726

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 726

aacacguguu gaugaugga 19

<210> 727

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 727

ugauggagua gcuuccuuu 19

<210> 728

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 728

guagcuuccu uugugcuua 19

<210> 729

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 729

gcuuaaucuc ccaucugga 19

<210> 730

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 730

ccaucuggag ugacggugc 19

<210> 731

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 731

ugacggugcu ggaguuuaa 19

<210> 732

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 732

gcuggaguuu aaugucaaa 19

<210> 733

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 733

ugucaaaacu gaugcucca 19

<210> 734

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 734

gaugcuccag aucuuccag 19

<210> 735

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 735

cagaucuucc agaagaaaa 19

<210> 736

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 736

agaaaaucag gccagggaa 19

<210> 737

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 737

ggccagggaa gguuaccga 19

<210> 738

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 738

guuaccgagc aauagcaua 19

<210> 739

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 739

auagcauacu caucucuca 19

<210> 740

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 740

uacucaucuc ucagccaaa 19

<210> 741

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 741

gccaaaguua ccuuuauau 19

<210> 742

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 742

ccuuuauauu gauuggacu 19

<210> 743

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 743

gauuggacug auaaccaua 19

<210> 744

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 744

cugauaacca uaaggcuuu 19

<210> 745

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 745

aggcuuugcu agugggaga 19

<210> 746

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 746

gugggagaac aucugaaua 19

<210> 747

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 747

caucugaaua uuauuguua 19

<210> 748

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 748

uauuauuguu acccccaaa 19

<210> 749

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 749

cccaaaagcc cauauauug 19

<210> 750

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 750

ccaaaagccc auauauuga 19

<210> 751

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 751

caaaagccca uauauugac 19

<210> 752

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 752

aaaagcccau auauugaca 19

<210> 753

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 753

aaagcccaua uauugacaa 19

<210> 754

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 754

aagcccauau auugacaaa 19

<210> 755

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 755

agcccauaua uugacaaaa 19

<210> 756

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 756

gcccauauau ugacaaaau 19

<210> 757

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 757

cccauauauu gacaaaaua 19

<210> 758

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 758

ccauauauug acaaaauaa 19

<210> 759

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 759

cauauauuga caaaauaac 19

<210> 760

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 760

auauauugac aaaauaacu 19

<210> 761

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 761

uauauugaca aaauaacuc 19

<210> 762

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 762

auauugacaa aauaacuca 19

<210> 763

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 763

uauugacaaa auaacucac 19

<210> 764

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 764

auugacaaaa uaacucacu 19

<210> 765

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 765

uugacaaaau aacucacua 19

<210> 766

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 766

ugacaaaaua acucacuau 19

<210> 767

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 767

gacaaaauaa cucacuaua 19

<210> 768

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 768

aaaauaacuc acuauaauu 19

<210> 769

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 769

aaauaacuca cuauaauua 19

<210> 770

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 770

aauaacucac uauaauuac 19

<210> 771

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 771

auaacucacu auaauuacu 19

<210> 772

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 772

aacucacuau aauuacuug 19

<210> 773

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 773

acucacuaua auuacuuga 19

<210> 774

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 774

cucacuauaa uuacuugau 19

<210> 775

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 775

ucacuauaau uacuugauu 19

<210> 776

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 776

acuauaauua cuugauuuu 19

<210> 777

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 777

cuauaauuac uugauuuua 19

<210> 778

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 778

uauaauuacu ugauuuuau 19

<210> 779

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 779

auaauuacuu gauuuuauc 19

<210> 780

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 780

uaauuacuug auuuuaucc 19

<210> 781

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 781

aauuacuuga uuuuaucca 19

<210> 782

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 782

auuacuugau uuuauccaa 19

<210> 783

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 783

uuauccaagg gcaaaauua 19

<210> 784

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 784

gcaaaauuau ccacuuugg 19

<210> 785

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 785

cacuuuggca cgagggaga 19

<210> 786

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 786

cgagggagaa auuuucaga 19

<210> 787

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 787

auuuucagau gcaucuuau 19

<210> 788

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 788

gcaucuuauc aaaguauaa 19

<210> 789

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 789

caaaguauaa acauuccag 19

<210> 790

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 790

auuccaguaa cacagaaca 19

<210> 791

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 791

cacagaacau gguuccuuc 19

<210> 792

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 792

gguuccuuca ucccgacuu 19

<210> 793

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 793

cccgacuucu ggucuauua 19

<210> 794

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 794

ggucuauuac aucgucaca 19

<210> 795

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 795

aucgucacag gagaacaga 19

<210> 796

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 796

caggagaaca gacagcaga 19

<210> 797

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 797

cagcagaauu agugucuga 19

<210> 798

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 798

gugucugauu cagucuggu 19

<210> 799

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 799

cagucugguu aaauauuga 19

<210> 800

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 800

guuaaauauu gaagaaaaa 19

<210> 801

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 801

agaaaaaugu ggcaaccag 19

<210> 802

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 802

gcaaccagcu ccagguuca 19

<210> 803

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 803

gcuccagguu caucugucu 19

<210> 804

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 804

aucugucucc ugaugcaga 19

<210> 805

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 805

gaugcagaug cauauucuc 19

<210> 806

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 806

gcauauucuc caggccaaa 19

<210> 807

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 807

aggccaaacu gugucucuu 19

<210> 808

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 808

gugucucuua auauggcaa 19

<210> 809

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 809

uuaauauggc aacuggaau 19

<210> 810

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 810

aacuggaaug gauuccugg 19

<210> 811

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 811

uuccugggug gcauuagca 19

<210> 812

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 812

ggcauuagca gcaguggac 19

<210> 813

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 813

aguggacagu gcuguguau 19

<210> 814

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 814

gcuguguaug gaguccaaa 19

<210> 815

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 815

aguccaaaga ggagccaaa 19

<210> 816

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 816

agaggagcca aaaagcccu 19

<210> 817

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 817

agcccuugga aagaguauu 19

<210> 818

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 818

aagaguauuu caauucuua 19

<210> 819

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 819

uuucaauucu uagagaaga 19

<210> 820

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 820

gagaagagug aucugggcu 19

<210> 821

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 821

ugaucugggc ugugggggca 19

<210> 822

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 822

ggggcaggug guggccuca 19

<210> 823

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 823

guggccucaa caaugccaa 19

<210> 824

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 824

caacaaugcc aauguguuc 19

<210> 825

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 825

caauguguuc caccuagcu 19

<210> 826

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 826

caccuagcug gacuuaccu 19

<210> 827

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 827

gacuuaccuu ccucacuaa 19

<210> 828

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 828

ucacuaaugc aaaugcaga 19

<210> 829

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 829

aaaugcagau gacucccaa 19

<210> 830

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 830

cucccaagaa aaugaugaa 19

<210> 831

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 831

ccuuguaaag aaauucuca 19

<210> 832

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 832

aauucucagg ccaagaaga 19

<210> 833

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 833

ccaagaagaa cgcugcaaa 19

<210> 834

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 834

cgcugcaaaa gaagauaga 19

<210> 835

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 835

aaagaagaua gaagaaaua 19

<210> 836

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 836

agaaauagcu gcuaaauau 19

<210> 837

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 837

gcugcuaaau auaaacauu 19

<210> 838

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 838

acauucagua gugaagaaa 19

<210> 839

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 839

guagugaaga aauguuguu 19

<210> 840

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 840

aaauguuguu acgauggag 19

<210> 841

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 841

cgauggagcc ugcguuaau 19

<210> 842

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 842

cguuaauaau gaugaaacc 19

<210> 843

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 843

augaugaaac cugugagca 19

<210> 844

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 844

cugugagcag cgagcugca 19

<210> 845

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 845

cgagcugcac ggauuaguu 19

<210> 846

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 846

ggauuaguuu agggccaag 19

<210> 847

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 847

gggccaagau gcaucaaag 19

<210> 848

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 848

caucaaagcu uucacugaa 19

<210> 849

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 849

gcuuucacug aauguugug 19

<210> 850

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 850

aauguugugu cgucgcaag 19

<210> 851

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 851

cgucgcaagc cagcuccgu 19

<210> 852

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 852

gcuccgugcu aauaucucu 19

<210> 853

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 853

cuaauaucuc ucauaaaga 19

<210> 854

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 854

aaagacaugc aauugggaa 19

<210> 855

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 855

caauugggaa ggcuacaca 19

<210> 856

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 856

gcuacacaug aagacccug 19

<210> 857

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 857

caugaagacc cuguuacca 19

<210> 858

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 858

uaccaguaag caagccaga 19

<210> 859

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 859

agcaagccag aaauucgga 19

<210> 860

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 860

agaaauucgg aguuauuuu 19

<210> 861

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 861

aguuauuuuc cagaaagcu 19

<210> 862

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 862

cagaaagcug guuguggga 19

<210> 863

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 863

gugggaaguu caucuuguu 19

<210> 864

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 864

ucaucuuguu cccagaaga 19

<210> 865

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 865

ccagaagaaa acaguugca 19

<210> 866

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 866

caguugcagu uugcccuac 19

<210> 867

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 867

caguuugccc uaccugauu 19

<210> 868

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 868

ccugauucuc uaaccaccu 19

<210> 869

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 869

accaccuggg aaauucaag 19

<210> 870

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 870

gaaauucaag gcguuggca 19

<210> 871

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 871

cguuggcauu ucaaacacu 19

<210> 872

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 872

cauuucaaac acugguaua 19

<210> 873

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 873

guauaugugu ugcugauac 19

<210> 874

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 874

ugcugauacu gucaaggca 19

<210> 875

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 875

cugucaaggc aaagguguu 19

<210> 876

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 876

agguguucaa agaugucuu 19

<210> 877

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 877

caaagauguc uuccuggaa 19

<210> 878

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 878

cuuccuggaa augaauaua 19

<210> 879

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 879

gaauauacca uauucuguu 19

<210> 880

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 880

auauucuguu guacgagga 19

<210> 881

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 881

cgaggagaac agauccaau 19

<210> 882

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 882

gaacagaucc aauugaaag 19

<210> 883

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 883

gaaaggaacu guuuacaac 19

<210> 884

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 884

acuguuuaca acuauagga 19

<210> 885

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 885

aacuauagga cuucuggga 19

<210> 886

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 886

ugggaugcag uucuguguu 19

<210> 887

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 887

guucuguguu aaaaugucu 19

<210> 888

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 888

uuaaaauguc ugcugugga 19

<210> 889

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 889

cuguggaggg aaucugcac 19

<210> 890

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 890

ggaaucugca cuucggaaa 19

<210> 891

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 891

cggaaagccc agucauuga 19

<210> 892

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 892

ccagucauug aucaucagg 19

<210> 893

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 893

caucagggca caaaguccu 19

<210> 894

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 894

ggcacaaagu ccuccaaau 19

<210> 895

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 895

caaaugugug cgccagaaa 19

<210> 896

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 896

gcgccagaaa guagagggc 19

<210> 897

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 897

aguagagggc uccuccagu 19

<210> 898

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 898

ccuccaguca cuuggugac 19

<210> 899

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 899

ucacuuggug acauucacu 19

<210> 900

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 900

cauucacugu gcuuccucu 19

<210> 901

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 901

ggaaauuggc cuucacaac 19

<210> 902

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 902

cuucacaaca ucaauuuuu 19

<210> 903

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 903

aauuuuucac uggagacuu 19

<210> 904

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 904

cuggagacuu gguuuggaa 19

<210> 905

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 905

gguuuggaaa agaaaucuu 19

<210> 906

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 906

aaucuuagua aaaacauua 19

<210> 907

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 907

aaaaacauua cgaguggug 19

<210> 908

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 908

gaguggugcc agaaggugu 19

<210> 909

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 909

agaagguguc aaaagggaa 19

<210> 910

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 910

ugucaaaagg gaaagcuau 19

<210> 911

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 911

gcuauucugg uguuacuuu 19

<210> 912

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 912

guguuacuuu ggauccuag 19

<210> 913

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 913

ggauccuagg gguauuuau 19

<210> 914

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 914

gguauuuaug guaccauua 19

<210> 915

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 915

guaccauuag cagacgaaa 19

<210> 916

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 916

cagacgaaag gaguuccca 19

<210> 917

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 917

aggaguuccc auacaggau 19

<210> 918

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 918

cauacaggau acccuuaga 19

<210> 919

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 919

cuuagauuug gucccaaa 19

<210> 920

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 920

ucccaaaac agaaaucaa 19

<210> 921

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 921

acagaaauca aaaggauuu 19

<210> 922

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 922

aaaggauuuu gaguguaaa 19

<210> 923

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 923

aguguaaaag gacugcuug 19

<210> 924

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 924

aaggacugcu uguagguga 19

<210> 925

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 925

guaggugaga ucuugucug 19

<210> 926

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 926

aucuugucug caguucuaa 19

<210> 927

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 927

guucuaaguc aggaaggca 19

<210> 928

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 928

gaaggcauca auauccuaa 19

<210> 929

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 929

ucaauauccu aacccaccu 19

<210> 930

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 930

ccaccucccc aaagggagu 19

<210> 931

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 931

ccccaaaggg agugcagag 19

<210> 932

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 932

gugcagaggc ggagcugau 19

<210> 933

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 933

ggagcugaug agcguuguc 19

<210> 934

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 934

cguuguccca guauucuau 19

<210> 935

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 935

ccaguauucu auguuuuuc 19

<210> 936

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 936

guuuuucacu accuggaaa 19

<210> 937

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 937

ccuggaaaca ggaaaucau 19

<210> 938

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 938

ggaacauuuu ucauucuga 19

<210> 939

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 939

cauucugacc cauuaauug 19

<210> 940

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 940

ccauuaauug aaaagcaga 19

<210> 941

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 941

aaagcagaaa cugaagaaa 19

<210> 942

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 942

aacugaagaa aaaauuaaa 19

<210> 943

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 943

aaaaaauuaa aagaaggga 19

<210> 944

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 944

agggauguug agcauuaug 19

<210> 945

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 945

gagcauuaug uccuacaga 19

<210> 946

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 946

uguccuacag aaaugcuga 19

<210> 947

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 947

aaugcugacu acucuuaca 19

<210> 948

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 948

uacucuuaca gugugugga 19

<210> 949

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 949

agugugugga aggguggaa 19

<210> 950

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 950

ggguggaagu gcuagcacu 19

<210> 951

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 951

gcuagcacuu gguuaacag 19

<210> 952

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 952

gguuaacagc uuuugcuuu 19

<210> 953

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 953

ugcuuuaaga guacuugga 19

<210> 954

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 954

guacuuggac aaguaaaua 19

<210> 955

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 955

caaguaaaua aauacguag 19

<210> 956

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 956

auaaauacgu agagcagaa 19

<210> 957

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 957

gagcagaacc aaaauucaa 19

<210> 958

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 958

aauucaauuu guaauucuu 19

<210> 959

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 959

guaauucuuu auuguggcu 19

<210> 960

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 960

auuguggcua guugagaau 19

<210> 961

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 961

cuaguugaga auuaucaau 19

<210> 962

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 962

uuaucaauua gauaaugga 19

<210> 963

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 963

aauggaucuu ucaaggaaa 19

<210> 964

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 964

cuuucaagga aaauucaca 19

<210> 965

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 965

aauucacagu aucaaccaa 19

<210> 966

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 966

guaucaacca auaaaauua 19

<210> 967

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 967

aaaauuacag gguaccuug 19

<210> 968

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 968

aggguaccuu gccuguuga 19

<210> 969

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 969

guugaagccc gagagaaca 19

<210> 970

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 970

ccgagagaac agcuuauau 19

<210> 971

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 971

gcuuauaucu uacagccuu 19

<210> 972

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 972

cuuacagccu uuacuguga 19

<210> 973

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 973

gaauuagaaa ggcuuucga 19

<210> 974

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 974

ggcuuucgau auaugcccc 19

<210> 975

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 975

gauauaugcc cccugguga 19

<210> 976

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 976

ggugaaaauc gacacagcu 19

<210> 977

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 977

cgacacagcu cuaauuaaa 19

<210> 978

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 978

gcucuaauua aagcugaca 19

<210> 979

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 979

cugacaacuu ucugcuuga 19

<210> 980

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 980

cuuucugcuu gaaaauaca 19

<210> 981

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 981

aaaauacacu gccagccca 19

<210> 982

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 982

agcccagagc accuuuaca 19

<210> 983

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 983

gcaccuuuac auuggccau 19

<210> 984

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 984

acauuggcca uuucugcgu 19

<210> 985

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 985

cugcguaugc ucuuucccu 19

<210> 986

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 986

cuuucccugg gagauaaaa 19

<210> 987

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 987

gagauaaaac ucacccaca 19

<210> 988

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 988

acucacccac aguuucguu 19

<210> 989

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 989

caguuucguu caauuguuu 19

<210> 990

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 990

caauuguuuc agcuuugaa 19

<210> 991

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 991

cuuugaagag agaagcuuu 19

<210> 992

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 992

gagagaagcu uugguuaaa 19

<210> 993

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 993

guuaaaggua auccaccca 19

<210> 994

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 994

aauccaccca uuuaucguu 19

<210> 995

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 995

cauuuaucgu uuuuggaaa 19

<210> 996

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 996

uuuggaaaga caaucuuca 19

<210> 997

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 997

aaucuucagc auaaagaca 19

<210> 998

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 998

cauaaagaca gcucuguac 19

<210> 999

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 999

cucuguaccu aacacuggu 19

<210> 1000

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1000

acacugguac ggcacguau 19

<210> 1001

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1001

ggcacguaug guagaaaca 19

<210> 1002

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1002

gguagaaaca acugccuau 19

<210> 1003

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1003

caacugccua ugcuuuacu 19

<210> 1004

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1004

cuuuacucac cagucugaa 19

<210> 1005

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1005

gucugaacuu gaaagauau 19

<210> 1006

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1006

acuugaaaga uauaaauua 19

<210> 1007

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1007

uauaaauuau guuaaccca 19

<210> 1008

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1008

guuaacccag ucaucaaau 19

<210> 1009

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1009

ucaucaaaug gcuaucaga 19

<210> 1010

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1010

uaucagaaga gcagaggua 19

<210> 1011

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1011

agagguaugg agguggcuu 19

<210> 1012

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1012

gagguggcuu uuauucaac 19

<210> 1013

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1013

uauucaaccc aggacacaa 19

<210> 1014

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1014

aggacacaau caaugccau 19

<210> 1015

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1015

caaucaaugc cauugaggg 19

<210> 1016

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1016

cauugagggc cugacggaa 19

<210> 1017

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1017

acggaauauu cacuccugg 19

<210> 1018

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1018

uucacuccug guuaaacaa 19

<210> 1019

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1019

gguuaaacaa cuccgcuug 19

<210> 1020

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1020

ccgcuugagu auggacauc 19

<210> 1021

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1021

ggacaucgau guuucuuac 19

<210> 1022

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1022

cgauguuucu uacaagcau 19

<210> 1023

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1023

caagcauaaa ggugccuua 19

<210> 1024

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1024

gugccuuaca uaauuauaa 19

<210> 1025

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1025

acauaauuau aaaaugaca 19

<210> 1026

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1026

aaaaugacag acaagaauu 19

<210> 1027

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1027

caagaauuuc cuugggagg 19

<210> 1028

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1028

ccuugggagg ccaguagag 19

<210> 1029

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1029

aguagaggug cuucucaau 19

<210> 1030

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1030

cuucucaaug augaccuca 19

<210> 1031

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1031

ugaccucauu gucaguaca 19

<210> 1032

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1032

gucaguacag gauuuggca 19

<210> 1033

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1033

aggauuuggc aguggcuug 19

<210> 1034

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1034

uggcuuggcu acaguacau 19

<210> 1035

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1035

gcuacaguac auguaacaa 19

<210> 1036

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1036

aacaacugua guucacaaa 19

<210> 1037

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1037

guaguucaca aaaccagua 19

<210> 1038

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1038

aaaccaguac cucugagga 19

<210> 1039

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1039

ugaggaaguu ugcagcuuu 19

<210> 1040

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1040

ugcagcuuuu auuugaaaa 19

<210> 1041

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1041

auuugaaaau cgauacuca 19

<210> 1042

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1042

cgauacucag gauauugaa 19

<210> 1043

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1043

ggauauugaa gcaucccac 19

<210> 1044

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1044

gaagcauccc acuacagag 19

<210> 1045

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1045

acuacagagg cuacggaaa 19

<210> 1046

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1046

cggaaacucu gauuacaaa 19

<210> 1047

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1047

ugauuacaaa cgcauagua 19

<210> 1048

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1048

gcauaguagc augugccag 19

<210> 1049

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1049

gcaugugcca gcuacaagc 19

<210> 1050

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1050

cuacaagccc agcagggaa 19

<210> 1051

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1051

cagcagggaa gaaucauca 19

<210> 1052

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1052

gaaucaucau cuggauccu 19

<210> 1053

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1053

gauccucuca ugcggugau 19

<210> 1054

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1054

cucaugcggu gauggacau 19

<210> 1055

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1055

gauggacauc uccuugccu 19

<210> 1056

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1056

cuugccuacu ggaaucagu 19

<210> 1057

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1057

gaaucagugc aaaugaaga 19

<210> 1058

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1058

aaaugaagaa gacuuaaaa 19

<210> 1059

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1059

gaagacuuaa aagcccuug 19

<210> 1060

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1060

ccuuguggaa gggguggau 19

<210> 1061

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1061

gaaggggugg aucaacuau 19

<210> 1062

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1062

aucaacuauu cacugauua 19

<210> 1063

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1063

cacugauuac caaaucaaa 19

<210> 1064

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1064

aucaaagaug gacauguua 19

<210> 1065

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1065

ggacauguua uucugcaac 19

<210> 1066

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1066

ucugcaacug aauucgauu 19

<210> 1067

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1067

gaauucgauu cccuccagu 19

<210> 1068

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1068

cccuccagug auuuccuuu 19

<210> 1069

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1069

gauuuccuuu guguacgau 19

<210> 1070

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1070

guacgauucc ggauauuug 19

<210> 1071

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1071

cggauauuug aacucuuug 19

<210> 1072

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1072

acucuuugaa guuggguuu 19

<210> 1073

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1073

aguuggguuu cucaguccu 19

<210> 1074

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1074

uucucagucc ugccacuuu 19

<210> 1075

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1075

cacuuucaca guguacgaa 19

<210> 1076

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1076

cacaguguac gaauaccac 19

<210> 1077

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1077

accacagacc agauaaaca 19

<210> 1078

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1078

ccagauaaac aguguacca 19

<210> 1079

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1079

caguguacca uguuuuaua 19

<210> 1080

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1080

guuuuauagc acuuccaau 19

<210> 1081

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1081

cuuccaauau caaaauuca 19

<210> 1082

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1082

aucaaaauuc agaaagucu 19

<210> 1083

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1083

gaaagucugu gaaggagcc 19

<210> 1084

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1084

gaaggagccg cgugcaagu 19

<210> 1085

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1085

cgugcaagug uguagaagc 19

<210> 1086

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1086

guagaagcug auugugggc 19

<210> 1087

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1087

cugauugugg gcaaaugca 19

<210> 1088

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1088

gcaaaugcag gaagaauug 19

<210> 1089

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1089

gaagaauugg aucugacaa 19

<210> 1090

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1090

cugacaaucu cugcagaga 19

<210> 1091

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1091

gcagagacaa gaaaacaaa 19

<210> 1092

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1092

caagaaaaca aacagcaug 19

<210> 1093

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1093

acagcaugua aaccagaga 19

<210> 1094

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1094

ccagagauug cauaugcuu 19

<210> 1095

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1095

gcauaugcuu auaaaguua 19

<210> 1096

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1096

uuauaaaguu agcaucaca 19

<210> 1097

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1097

caucacaucc aucacugua 19

<210> 1098

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1098

ucacuguaga aaauguuuu 19

<210> 1099

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1099

agaaaauguu uuugucaag 19

<210> 1100

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1100

uuugucaagu acaaggcaa 19

<210> 1101

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1101

aggcaacccu ucuggauau 19

<210> 1102

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1102

ccuucuggau aucuacaaa 19

<210> 1103

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1103

uaucuacaaa acuggggaa 19

<210> 1104

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1104

cuggggaagc uguugcuga 19

<210> 1105

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1105

cuguugcuga gaaagacuc 19

<210> 1106

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1106

gacucugaga uuaccuuca 19

<210> 1107

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1107

gagauuaccu ucauuaaaa 19

<210> 1108

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1108

auuaaaaagg uaaccugua 19

<210> 1109

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1109

uaaccuguac uaacgcuga 19

<210> 1110

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1110

cuaacgcuga gcugguaaa 19

<210> 1111

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1111

gguaaaagga agacaguac 19

<210> 1112

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1112

gaagacagua cuuaauuau 19

<210> 1113

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1113

cuuaauuaug gguaaagaa 19

<210> 1114

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1114

uaaagaagcc cuccagaua 19

<210> 1115

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1115

ccuccagaua aaauacaau 19

<210> 1116

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1116

aaauacaauu ucaguuuca 19

<210> 1117

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1117

caguuucagg uacaucuac 19

<210> 1118

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1118

gguacaucua cccuuuaga 19

<210> 1119

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1119

ccuuuagauu ccuugaccu 19

<210> 1120

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1120

ccuugaccug gauugaaua 19

<210> 1121

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1121

ggauugaaua cuggccuag 19

<210> 1122

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1122

cuggccuaga gacacaaca 19

<210> 1123

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1123

gagacacaac auguucauc 19

<210> 1124

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1124

guucaucgug ucaagcauu 19

<210> 1125

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1125

gucaagcauu uuuagcuaa 19

<210> 1126

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1126

agcuaauuua gaugaauuu 19

<210> 1127

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1127

agaugaauuu gccgaagau 19

<210> 1128

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1128

ccgaagauau cuuuuuaaa 19

<210> 1129

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1129

cuuuuuaaau ggaugcuaa 19

<210> 1130

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1130

ggaugcuaaa auuccugaa 19

<210> 1131

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1131

uaaaauuccu gaaguucag 19

<210> 1132

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1132

aguucagcug cauacaguu 19

<210> 1133

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1133

gcauacaguu ugcacuuau 19

<210> 1134

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1134

acuuauggac uccuguugu 19

<210> 1135

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1135

ggacuccugu uguugaagu 19

<210> 1136

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1136

uguugaaguu cguuuuuuu 19

<210> 1137

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1137

uuuuuuguuu ucuucuuuu 19

<210> 1138

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1138

ucuucuuuuu uuaaacauu 19

<210> 1139

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1139

uuuuuaaaca uucauagcu 19

<210> 1140

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1140

auagcugguc uuauuugua 19

<210> 1141

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1141

gucuuauuug uaaagcuca 19

<210> 1142

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1142

aaagcucacu uuacuuaga 19

<210> 1143

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1143

acuuagaauu aguggcacu 19

<210> 1144

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1144

aguggcacuu gcuuuuauu 19

<210> 1145

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1145

gcuuuuauua gagaaugau 19

<210> 1146

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1146

gagaaugauu ucaaaugcu 19

<210> 1147

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1147

uuucaaaugc uguaacuuu 19

<210> 1148

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1148

guaacuuucu gaaauaaca 19

<210> 1149

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1149

gaaauaacau ggccuugga 19

<210> 1150

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1150

ccuuggaggg caugaagac 19

<210> 1151

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1151

agggcaugaa gacagauac 19

<210> 1152

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1152

gauacuccuc caagguuau 19

<210> 1153

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1153

ccuccaaggu uauuggaca 19

<210> 1154

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1154

ggacaccgga aacaauaaa 19

<210> 1155

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1155

gaaacaauaa auuggaaca 19

<210> 1156

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1156

auuggaacac cuccucaaa 19

<210> 1157

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1157

uccucaaacc uaccacuca 19

<210> 1158

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1158

cuaccacuca ggaauguuu 19

<210> 1159

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1159

aauguuugcu ggggccgaa 19

<210> 1160

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1160

ugcuggggcc gaaagaaca 19

<210> 1161

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1161

aaagaacagu ccauugaaa 19

<210> 1162

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1162

cauugaaagg gaguauuac 19

<210> 1163

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1163

ggaguauuac aaaaacaug 19

<210> 1164

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1164

aaaacauggc cuuugcuug 19

<210> 1165

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1165

gccuuugcuu gaaagaaaa 19

<210> 1166

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1166

gaaagaaaau accaaggaa 19

<210> 1167

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1167

ccaaggaaca ggaaacuga 19

<210> 1168

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1168

aacugaucau uaaagccug 19

<210> 1169

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1169

auuaaagccu gaguuugcu 19

<210> 1170

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1170

uagcaggaaa ccacggaua 19

<210> 1171

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1171

uuggagguag caggaaacc 19

<210> 1172

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1172

aaaggcccau gguuggagg 19

<210> 1173

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1173

aaguauuccc aaaaggccc 19

<210> 1174

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1174

uuaaaaaaca aaguauucc 19

<210> 1175

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1175

ggaagauuaa aaaacaaag 19

<210> 1176

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1176

ccagguuuuc cccaggaag 19

<210> 1177

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1177

uccugucccc agguuuucc 19

<210> 1178

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1178

auauguuugc uccuguccc 19

<210> 1179

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1179

cugaaaugac auauguuug 19

<210> 1180

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1180

uauuuuuggu gcugaaaug 19

<210> 1181

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1181

cacggaauau uuuuggugc 19

<210> 1182

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1182

uucagaugcu ccaacacgg 19

<210> 1183

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1183

caauauuuuc agaugcucc 19

<210> 1184

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1184

cuugaaucac aauauuuuc 19

<210> 1185

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1185

guauccauaa acuugaauc 19

<210> 1186

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1186

caaaugcuuc aguguaucc 19

<210> 1187

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1187

uuguugcauc aaaugcuuc 19

<210> 1188

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1188

uuuaauagag auuguugca 19

<210> 1189

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1189

auaacuuuua auagagauu 19

<210> 1190

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1190

uuuuuuauca ggauaacuu 19

<210> 1191

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1191

uaacuaaauu uuuuaucag 19

<210> 1192

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1192

uggccugagg aguaacuaa 19

<210> 1193

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1193

aaaugaacau ggccugagg 19

<210> 1194

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1194

uucucugagg auaaaugaa 19

<210> 1195

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1195

uuggaauuua uucucugag 19

<210> 1196

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1196

cagaguuuug gaauuuauu 19

<210> 1197

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1197

uauuguuaag auugcagag 19

<210> 1198

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1198

uuuugguugu auuguuaag 19

<210> 1199

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1199

caggcaauug uuuugguug 19

<210> 1200

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1200

uuuguccucc aggcaauug 19

<210> 1201

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1201

aagaaacugg guuuugucc 19

<210> 1202

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1202

aauacacaua agaaacugg 19

<210> 1203

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1203

acaacuucca aauacacau 19

<210> 1204

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1204

augcuuugau acaacuucc 19

<210> 1205

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1205

uugaaaaaug cuuugauac 19

<210> 1206

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1206

uucuuuuuga uuuugaaaa 19

<210> 1207

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1207

guuauuggca uucuuuuug 19

<210> 1208

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1208

auugucauag guuauuggc 19

<210> 1209

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1209

agaaauccau ugucauagg 19

<210> 1210

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1210

augaaugaag agaaaucca 19

<210> 1211

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1211

agguuugucu guaugaaug 19

<210> 1212

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1212

guauaaacag guuugucug 19

<210> 1213

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1213

acuggucugg aguauaaac 19

<210> 1214

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1214

aacuuuuacu gacuggucu 19

<210> 1215

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1215

auaaacucua acuuuuacu 19

<210> 1216

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1216

cauucaacga auaaacucu 19

<210> 1217

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1217

uucaagucgu cauucaacg 19

<210> 1218

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1218

ucuuuuggcu ggcuucaag 19

<210> 1219

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1219

caguuucucu uuuggcugg 19

<210> 1220

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1220

augaaaguua agacaguuu 19

<210> 1221

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1221

uucaggaucu augaaaguu 19

<210> 1222

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1222

ugauccuuca ggaucuaug 19

<210> 1223

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1223

ugucaacuuc ugauccuuc 19

<210> 1224

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1224

aauuucuucu accauguca 19

<210> 1225

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1225

caauaugauc aauuucuuc 19

<210> 1226

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1226

agauaauucc aauaugauc 19

<210> 1227

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1227

caggaaaaga gauaauucc 19

<210> 1228

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1228

cuugaaguca ggaaaagag 19

<210> 1229

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1229

uuagacggaa ucuugaagu 19

<210> 1230

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1230

cauaucuagg auuagacgg 19

<210> 1231

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1231

uccacauacc auaucuagg 19

<210> 1232

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1232

uuagccuuga ucguccaca 19

<210> 1233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1233

uuauauuuag ccuugaucg 19

<210> 1234

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1234

ugaaaagucc ucuuuauau 19

<210> 1235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1235

caguuguuga aaaguccuc 19

<210> 1236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1236

aaauaugcgg uuccaguug 19

<210> 1237

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1237

uuuaacuuca aaauaugcg 19

<210> 1238

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1238

aagacauauu cuuuaacuu 19

<210> 1239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1239

aauguggcaa gacauauuc 19

<210> 1240

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1240

uugagacaga aaaaugugg 19

<210> 1241

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1241

ucuggcucga uugagacag 19

<210> 1242

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1242

uuauauucug gcucgauug 19

<210> 1243

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1243

aaccaaugaa auuauauuc 19

<210> 1244

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1244

uaaaguucuu guaaccaau 19

<210> 1245

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1245

ucaaaauucu uaaaguucu 19

<210> 1246

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1246

uauaguaauu ucaaaauuc 19

<210> 1247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1247

uugcuuuuau aguaauuuc 19

<210> 1248

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1248

uauaaaaaua ucuugcuuu 19

<210> 1249

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1249

uacuuuauua uaaaaauau 19

<210> 1250

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1250

ucagccucag ugacuacuu 19

<210> 1251

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1251

auaaacguca gccucagug 19

<210> 1252

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1252

uccaaaugug auauaaacg 19

<210> 1253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1253

uucucuuauu ccaaaugug 19

<210> 1254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1254

uuuuaagucu ucucuuauu 19

<210> 1255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1255

uuuuugauca ucuuuuaag 19

<210> 1256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1256

ucauuucuuu uugaucauc 19

<210> 1257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1257

auugcuguuu gcaucauuu 19

<210> 1258

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1258

uuguguuuug cauugcugu 19

<210> 1259

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1259

uuuaucaaca uuguguuuu 19

<210> 1260

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1260

auuccauuua ucaacauug 19

<210> 1261

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1261

augugacuug agcaauucc 19

<210> 1262

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1262

aaucaaaugu gacuugagc 19

<210> 1263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1263

ugcuguuuca gaaucaaau 19

<210> 1264

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1264

uucuuugacu gcuguuuca 19

<210> 1265

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1265

guaguaugac aguucuuug 19

<210> 1266

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1266

ucuucuaaac uguaguaug 19

<210> 1267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1267

guuuaaaucu ucuaaacug 19

<210> 1268

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1268

uaaagguacu uguuguuua 19

<210> 1269

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1269

agcaauauaa agguacuug 19

<210> 1270

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1270

uaugacuguu acagcaaua 19

<210> 1271

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1271

uguagacucu augacuguu 19

<210> 1272

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1272

aaauccaccu guagacucu 19

<210> 1273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1273

cugccucuuc agaaaaucc 19

<210> 1274

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1274

cagguauuuc ugccucuuc 19

<210> 1275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1275

uuugaugcca gguauuucu 19

<210> 1276

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1276

gagaggacau auuugaugc 19

<210> 1277

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1277

uuuguaggga gagaggaca 19

<210> 1278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1278

aggaguagca accaaauuc 19

<210> 1279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1279

ucaggaaaag aggaguagc 19

<210> 1280

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1280

ccaggcuuca ggaaaagag 19

<210> 1281

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1281

ugggauaugg aaucccagg 19

<210> 1282

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1282

ugcaccuuga ugggauaug 19

<210> 1283

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1283

uuaaccugca ccuugaugg 19

<210> 1284

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1284

caagcgaauc uuuaaccug 19

<210> 1285

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1285

uaccaacugg ucaagcgaa 19

<210> 1286

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1286

gacuccuccu accaacugg 19

<210> 1287

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1287

guguuacugg gacuccucc 19

<210> 1288

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1288

ugugcauuca guguuacug 19

<210> 1289

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1289

aucaauuguu ugugcauuc 19

<210> 1290

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1290

uugguuuaca ucaauuguu 19

<210> 1291

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1291

ucagaugucu cuugguuua 19

<210> 1292

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1292

cuuggaucca agucagaug 19

<210> 1293

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1293

uuacacuuuu gcuuggauc 19

<210> 1294

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1294

aacacguguu acacuuuug 19

<210> 1295

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1295

uccaucauca acacguguu 19

<210> 1296

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1296

aaaggaagcu acuccauca 19

<210> 1297

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1297

uaagcacaaa ggaagcuac 19

<210> 1298

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1298

uccagauggg agauuaagc 19

<210> 1299

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1299

gcaccgucac uccagaugg 19

<210> 1300

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1300

uuaaacucca gcaccguca 19

<210> 1301

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1301

uuugacauua aacuccagc 19

<210> 1302

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1302

uggagcauca guuuugaca 19

<210> 1303

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1303

cuggaagauc uggagcauc 19

<210> 1304

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1304

uuuucuucug gaagaucug 19

<210> 1305

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1305

uucccuggcc ugauuuucu 19

<210> 1306

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1306

ucgguaaccu ucccuggcc 19

<210> 1307

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1307

uaugcuauug cucgguaac 19

<210> 1308

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1308

ugagagauga guaugcuau 19

<210> 1309

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1309

uuuggcugag agaugagua 19

<210> 1310

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1310

auauaaaggu aacuuuggc 19

<210> 1311

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1311

aguccaauca auauaaagg 19

<210> 1312

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1312

uaugguuauc aguccaauc 19

<210> 1313

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1313

aaagccuuau gguuaucag 19

<210> 1314

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1314

ucucccacua gcaaagccu 19

<210> 1315

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1315

uauucagaug uucucccac 19

<210> 1316

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1316

uaacaauaau auucagaug 19

<210> 1317

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1317

uuuggggggua acaauaaua 19

<210> 1318

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1318

caauauaugg gcuuuuggg 19

<210> 1319

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1319

ucaauauaug ggcuuuugg 19

<210> 1320

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1320

gucaauauau gggcuuuug 19

<210> 1321

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1321

ugucaauaua ugggcuuuu 19

<210> 1322

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1322

uugucaauau augggcuuu 19

<210> 1323

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1323

uuugucaaua uaugggcuu 19

<210> 1324

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1324

uuuugucaau auaugggcu 19

<210> 1325

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1325

auuuugucaa uauaugggc 19

<210> 1326

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1326

uauuuuguca auauauggg 19

<210> 1327

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1327

uuauuuuguc aauauaugg 19

<210> 1328

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1328

guuauuuugu caauauaug 19

<210> 1329

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1329

aguuauuuug ucaauauau 19

<210> 1330

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1330

gaguuauuuu gucaauaua 19

<210> 1331

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1331

ugaguuauuu ugucaauau 19

<210> 1332

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1332

gugaguuauu uugucaaua 19

<210> 1333

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1333

agugaguuau uuugucaau 19

<210> 1334

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1334

uagugaguua uuuugucaa 19

<210> 1335

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1335

auagugaguu auuuuguca 19

<210> 1336

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1336

uauagugagu uauuuuguc 19

<210> 1337

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1337

aauuauagug aguuauuuu 19

<210> 1338

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1338

uaauuauagu gaguuauuu 19

<210> 1339

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1339

guaauuauag ugaguuauu 19

<210> 1340

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1340

aguaauuaua gugaguuau 19

<210> 1341

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1341

caaguaauua uagugaguu 19

<210> 1342

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1342

ucaaguaauu auagugagu 19

<210> 1343

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1343

aucaaguaau uauagugag 19

<210> 1344

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1344

aaucaaguaa uuauaguga 19

<210> 1345

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1345

aaaaucaagu aauuauagu 19

<210> 1346

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1346

uaaaaucaag uaauuauag 19

<210> 1347

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1347

auaaaaucaa guaauuaua 19

<210> 1348

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1348

gauaaaauca aguaauuau 19

<210> 1349

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1349

ggauaaaauc aaguaauua 19

<210> 1350

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1350

uggauaaaau caaguaauu 19

<210> 1351

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1351

uuggauaaaa ucaaguaau 19

<210> 1352

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1352

uaauuuugcc cuuggauaa 19

<210> 1353

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1353

ccaaagugga uaauuuugc 19

<210> 1354

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1354

ucucccucgu gccaaagug 19

<210> 1355

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1355

ucugaaaauu ucucccucg 19

<210> 1356

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1356

auaagaugca ucugaaaau 19

<210> 1357

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1357

uuauacuuug auaagaugc 19

<210> 1358

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1358

cuggaauguu uauacuuug 19

<210> 1359

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1359

uguucugugu uacuggaau 19

<210> 1360

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1360

gaaggaacca uguucugug 19

<210> 1361

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1361

aagucgggau gaaggaacc 19

<210> 1362

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1362

uaauagacca gaagucggg 19

<210> 1363

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1363

ugugacgaug uaauagacc 19

<210> 1364

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1364

ucuguucucc ugugacgau 19

<210> 1365

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1365

ucugcugucu guucuccug 19

<210> 1366

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1366

ucagacacua auucugcug 19

<210> 1367

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1367

accagacuga aucagacac 19

<210> 1368

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1368

ucaauauuua accagacug 19

<210> 1369

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1369

uuuuucuuca auauuuaac 19

<210> 1370

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1370

cugguugcca cauuuuucu 19

<210> 1371

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1371

ugaaccugga gcugguugc 19

<210> 1372

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1372

agacagauga accuggagc 19

<210> 1373

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1373

ucugcaucag gagacagau 19

<210> 1374

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1374

gagaauaugc aucugcauc 19

<210> 1375

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1375

uuuggccugg agaauaugc 19

<210> 1376

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1376

aagagacaca guuuggccu 19

<210> 1377

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1377

uugccauauu aagagacac 19

<210> 1378

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1378

auuccaguug ccauauuaa 19

<210> 1379

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1379

ccaggaaucc auuccaguu 19

<210> 1380

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1380

ugcuaaugcc acccaggaa 19

<210> 1381

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1381

guccacugcu gcuaaugcc 19

<210> 1382

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1382

auacacagca cuguccacu 19

<210> 1383

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1383

uuuggacucc auacacagc 19

<210> 1384

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1384

uuuggcuccu cuuuggacu 19

<210> 1385

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1385

agggcuuuuu ggcuccucu 19

<210> 1386

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1386

aauacucuuu ccaagggcu 19

<210> 1387

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1387

uaagaauuga aauacucuu 19

<210> 1388

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1388

ucuucucuaa gaauugaaa 19

<210> 1389

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1389

agcccagauc acucuucuc 19

<210> 1390

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1390

ugccccacag cccagauca 19

<210> 1391

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1391

ugaggccacc accugcccc 19

<210> 1392

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1392

uuggcauugu ugaggccac 19

<210> 1393

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1393

gaacacauug gcauuguug 19

<210> 1394

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1394

agcuaggugg aacacauug 19

<210> 1395

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1395

agguaagucc agcuaggug 19

<210> 1396

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1396

uuagugagga agguaaguc 19

<210> 1397

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1397

ucugcauuug cauuaguga 19

<210> 1398

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1398

uugggaguca ucugcauuu 19

<210> 1399

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1399

uucaucauuu ucuugggag 19

<210> 1400

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1400

ugagaauuuc uuuacaagg 19

<210> 1401

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1401

ucuucuuggc cugagaauu 19

<210> 1402

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1402

uuugcagcgu ucuucuugg 19

<210> 1403

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1403

ucuaucuucu uuugcagcg 19

<210> 1404

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1404

uauuucuucu aucuucuuu 19

<210> 1405

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1405

auauuuagca gcuauuucu 19

<210> 1406

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1406

aauguuuaua uuuagcagc 19

<210> 1407

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1407

uuucuucacu acugaaugu 19

<210> 1408

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1408

aacaacauuu cuucacuac 19

<210> 1409

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1409

cuccaucgua acaacauuu 19

<210> 1410

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1410

auuaacgcag gcuccaucg 19

<210> 1411

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1411

gguuucauca uuauuaacg 19

<210> 1412

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1412

ugcucacagg uuucaucau 19

<210> 1413

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1413

ugcagcucgc ugcucacag 19

<210> 1414

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1414

aacuaauccg ugcagcucg 19

<210> 1415

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1415

cuuggcccua aacuaaucc 19

<210> 1416

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1416

cuuugaugca ucuuggccc 19

<210> 1417

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1417

uucagugaaa gcuuugaug 19

<210> 1418

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1418

cacaacauuc agugaaagc 19

<210> 1419

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1419

cuugcgacga cacaacauu 19

<210> 1420

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1420

acggagcugg cuugcgacg 19

<210> 1421

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1421

agagauauua gcacggagc 19

<210> 1422

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1422

ucuuuaugag agauauuag 19

<210> 1423

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1423

uucccaauug caugucuuu 19

<210> 1424

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1424

uguguagccu ucccaauug 19

<210> 1425

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1425

cagggucuuc auguguagc 19

<210> 1426

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1426

ugguaacagg gucuucaug 19

<210> 1427

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1427

ucuggcuugc uuacuggua 19

<210> 1428

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1428

uccgaauuuc uggcuugcu 19

<210> 1429

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1429

aaaauaacuc cgaauuucu 19

<210> 1430

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1430

agcuuucugg aaaauaacu 19

<210> 1431

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1431

ucccacaacc agcuuucug 19

<210> 1432

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1432

aacaagauga acuucccac 19

<210> 1433

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1433

ucuucuggga acaagauga 19

<210> 1434

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1434

ugcaacuguu uucuucugg 19

<210> 1435

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1435

guagggcaaa cugcaacug 19

<210> 1436

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1436

aaucagguag ggcaaacug 19

<210> 1437

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1437

aggugguuag agaaucagg 19

<210> 1438

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1438

cuugaauuuc ccagguggu 19

<210> 1439

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1439

ugccaacgcc uugaauuuc 19

<210> 1440

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1440

aguguuugaa augccaacg 19

<210> 1441

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1441

uauaccagug uuugaaaug 19

<210> 1442

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1442

guaucagcaa cacauauac 19

<210> 1443

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1443

ugccuugaca guaucagca 19

<210> 1444

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1444

aacaccuuug ccuugacag 19

<210> 1445

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1445

aagacaucuu ugaacaccu 19

<210> 1446

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1446

uuccaggaag acaucuuug 19

<210> 1447

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1447

uauauucauu uccaggaag 19

<210> 1448

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1448

aacagaauau gguauauuc 19

<210> 1449

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1449

uccucguaca acagaauau 19

<210> 1450

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1450

auuggaucug uucuccucg 19

<210> 1451

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1451

cuuucaauug gaucuguuc 19

<210> 1452

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1452

guuguaaaca guuccuuuc 19

<210> 1453

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1453

uccuauaguu guaaacagu 19

<210> 1454

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1454

ucccagaagu ccuauaguu 19

<210> 1455

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1455

aacacagaac ugcauccca 19

<210> 1456

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1456

agacauuuua acacagaac 19

<210> 1457

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1457

uccacagcag acauuuuaa 19

<210> 1458

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1458

gugcagauuc ccuccacag 19

<210> 1459

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1459

uuuccgaagu gcagauucc 19

<210> 1460

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1460

ucaaugacug ggcuuuccg 19

<210> 1461

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1461

ccugaugauc aaugacugg 19

<210> 1462

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1462

aggacuuugu gcccugaug 19

<210> 1463

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1463

auuuggagga cuuugugcc 19

<210> 1464

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1464

uuucuggcgc acacauuug 19

<210> 1465

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1465

gcccucuacu uucuggcgc 19

<210> 1466

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1466

acuggaggag cccucuacu 19

<210> 1467

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1467

gucaccaagu gacuggagg 19

<210> 1468

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1468

agugaauguc accaaguga 19

<210> 1469

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1469

agaggaagca cagugaaug 19

<210> 1470

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1470

guugugaagg ccaauuucc 19

<210> 1471

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1471

aaaaauugau guugugaag 19

<210> 1472

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1472

aagucuccag ugaaaaauu 19

<210> 1473

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1473

uuccaaacca agucuccag 19

<210> 1474

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1474

aagauuucuu uuccaaacc 19

<210> 1475

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1475

uaauguuuuu acuaagauu 19

<210> 1476

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1476

caccacucgu aauguuuuu 19

<210> 1477

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1477

acaccuucug gcaccacuc 19

<210> 1478

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1478

uucccuuuug acaccuucu 19

<210> 1479

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1479

auagcuuucc cuuuugaca 19

<210> 1480

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1480

aaaguaacac cagaauagc 19

<210> 1481

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1481

cuaggaucca aaguaacac 19

<210> 1482

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1482

auaaauaccc cuaggaucc 19

<210> 1483

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1483

uaaugguacc auaaauacc 19

<210> 1484

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1484

uuucgucugc uaaugguac 19

<210> 1485

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1485

ugggaacucc uuucgucug 19

<210> 1486

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1486

auccuguaug ggaacuccu 19

<210> 1487

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1487

ucuaagggua uccuguaug 19

<210> 1488

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1488

uuuggggacc aaaucuaag 19

<210> 1489

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1489

uugauuucug uuuugggga 19

<210> 1490

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1490

aaauccuuuu gauuucugu 19

<210> 1491

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1491

uuuacacuca aaauccuuu 19

<210> 1492

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1492

caagcagucc uuuuacacu 19

<210> 1493

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1493

ucaccuacaa gcaguccuu 19

<210> 1494

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1494

cagacaagau cucaccuac 19

<210> 1495

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1495

uuagaacugc agacaagau 19

<210> 1496

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1496

ugccuuccug acuuagaac 19

<210> 1497

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1497

uuaggauauu gaugccuuc 19

<210> 1498

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1498

aggugggguua ggauauuga 19

<210> 1499

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1499

acucccuuug gggaggugg 19

<210> 1500

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1500

cucugcacuc ccuuugggg 19

<210> 1501

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1501

aucagcuccg ccucugcac 19

<210> 1502

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1502

gacaacgcuc aucagcucc 19

<210> 1503

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1503

auagaauacu gggacaacg 19

<210> 1504

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1504

gaaaaacaua gaauacugg 19

<210> 1505

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1505

uuuccaggua gugaaaaac 19

<210> 1506

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1506

augauuuccu guuuccagg 19

<210> 1507

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1507

ucagaaugaa aaauguucc 19

<210> 1508

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1508

caauuaaugg gucagaaug 19

<210> 1509

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1509

ucugcuuuuc aauuaaugg 19

<210> 1510

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1510

uuucuucagu uucugcuuu 19

<210> 1511

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1511

uuuaauuuuu ucuucaguu 19

<210> 1512

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1512

ucccuucuuu uaauuuuuu 19

<210> 1513

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1513

cauaaugcuc aacaucccu 19

<210> 1514

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1514

ucuguaggac auaaugcuc 19

<210> 1515

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1515

ucagcauuuc uguaggaca 19

<210> 1516

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1516

uguaagagua gucagcauu 19

<210> 1517

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1517

uccacacacu guaagagua 19

<210> 1518

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1518

uuccacccuu ccacacacu 19

<210> 1519

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1519

agugcuagca cuuccaccc 19

<210> 1520

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1520

cuguuaacca agugcuagc 19

<210> 1521

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1521

aaagcaaaag cuguuaacc 19

<210> 1522

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1522

uccaaguacu cuuaaagca 19

<210> 1523

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1523

uauuuacuug uccaaguac 19

<210> 1524

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1524

cuacguauuu auuuacuug 19

<210> 1525

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1525

uucugcucua cguauuuau 19

<210> 1526

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1526

uugaauuuug guucugcuc 19

<210> 1527

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1527

aagaauuaca aauugaauu 19

<210> 1528

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1528

agccacaaua aagaauuac 19

<210> 1529

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1529

auucucaacu agccacaau 19

<210> 1530

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1530

auugauaauu cucaacuag 19

<210> 1531

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1531

uccauuaucu aauugauaa 19

<210> 1532

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1532

uuuccuugaa agauccauu 19

<210> 1533

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1533

ugugaauuuu ccuugaaag 19

<210> 1534

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1534

uugguugaua cugugaauu 19

<210> 1535

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1535

uaauuuuauu gguugauac 19

<210> 1536

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1536

caagguaccc uguaauuuu 19

<210> 1537

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1537

ucaacaggca agguacccu 19

<210> 1538

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1538

uguucucucg ggcuucaac 19

<210> 1539

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1539

auauaagcug uucucucgg 19

<210> 1540

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1540

aaggcuguaa gauauaagc 19

<210> 1541

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1541

ucacaguaaa ggcuguaag 19

<210> 1542

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1542

ucgaaagccu uucuaauuc 19

<210> 1543

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1543

ggggcauaua ucgaaagcc 19

<210> 1544

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1544

ucaccagggg gcauauauc 19

<210> 1545

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1545

agcugugucg auuuucacc 19

<210> 1546

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1546

uuuaauuaga gcugugucg 19

<210> 1547

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1547

ugucagcuuu aauuagagc 19

<210> 1548

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1548

ucaagcagaa aguugucag 19

<210> 1549

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1549

uguauuuuca agcagaaag 19

<210> 1550

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1550

ugggcuggca guguauuuu 19

<210> 1551

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1551

uguaaaggug cucugggcu 19

<210> 1552

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1552

auggccaaug uaaaggugc 19

<210> 1553

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1553

acgcagaaau ggccaaugu 19

<210> 1554

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1554

agggaaagag cauacgcag 19

<210> 1555

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1555

uuuuaucucc cagggaaag 19

<210> 1556

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1556

ugugggugag uuuuaucuc 19

<210> 1557

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1557

aacgaaacug ugggugagu 19

<210> 1558

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1558

aaacaauuga acgaaacug 19

<210> 1559

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1559

uucaaagcug aaacaauug 19

<210> 1560

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1560

aaagcuucuc ucuucaaag 19

<210> 1561

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1561

uuuaaccaaa gcuucucuc 19

<210> 1562

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1562

uggguggauu accuuuaac 19

<210> 1563

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1563

aacgauaaau ggguggauu 19

<210> 1564

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1564

uuuccaaaaa cgauaaaug 19

<210> 1565

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1565

ugaagauugu cuuuccaaa 19

<210> 1566

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1566

ugucuuuaug cugaagauu 19

<210> 1567

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1567

guacagagcu gucuuuaug 19

<210> 1568

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1568

accaguguua gguacagag 19

<210> 1569

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1569

auacgugccg uaccagugu 19

<210> 1570

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1570

uguuucuacc auacgugcc 19

<210> 1571

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1571

auaggcaguu guuucuacc 19

<210> 1572

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1572

aguaaagcau aggcaguug 19

<210> 1573

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1573

uucagacugg ugaguaaag 19

<210> 1574

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1574

auaucuuuca aguucagac 19

<210> 1575

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1575

uaauuuauau cuuucaagu 19

<210> 1576

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1576

uggguuaaca uaauuuaua 19

<210> 1577

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1577

auuugaugac uggguuaac 19

<210> 1578

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1578

ucugauagcc auuugauga 19

<210> 1579

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1579

uaccucugcu cuucugaua 19

<210> 1580

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1580

aagccaccuc cauaccucu 19

<210> 1581

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1581

guugaauaaa agccaccuc 19

<210> 1582

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1582

uuguguccug gguugaaua 19

<210> 1583

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1583

auggcauuga uuguguccu 19

<210> 1584

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1584

cccucaaugg cauugauug 19

<210> 1585

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1585

uuccgucagg cccucaaug 19

<210> 1586

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1586

ccaggaguga auauuccgu 19

<210> 1587

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1587

uuguuuaacc aggagugaa 19

<210> 1588

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1588

caagcggagu uguuuaacc 19

<210> 1589

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1589

gauguccaua cucaagcgg 19

<210> 1590

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1590

guaagaaaca ucgaugucc 19

<210> 1591

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1591

augcuuguaa gaaacaucg 19

<210> 1592

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1592

uaaggcaccu uuaugcuug 19

<210> 1593

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1593

uuauaauuau guaaggcac 19

<210> 1594

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1594

ugucauuuua uaauuaugu 19

<210> 1595

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1595

aauucuuguc ugucauuuu 19

<210> 1596

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1596

ccucccaagg aaauucuug 19

<210> 1597

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1597

cucuacuggc cucccaagg 19

<210> 1598

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1598

auugagaagc accucuacu 19

<210> 1599

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1599

ugaggucauc auugagaag 19

<210> 1600

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1600

uguacugaca augagguca 19

<210> 1601

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1601

ugccaaaucc uguacugac 19

<210> 1602

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1602

caagccacug ccaaauccu 19

<210> 1603

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1603

auguacugua gccaagcca 19

<210> 1604

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1604

uuguuacaug uacuguagc 19

<210> 1605

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1605

uuugugaacu acaguuguu 19

<210> 1606

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1606

uacugguuuu gugaacuac 19

<210> 1607

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1607

uccucagagg uacugguuu 19

<210> 1608

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1608

aaagcugcaa acuuccuca 19

<210> 1609

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1609

uuuucaaaua aaagcugca 19

<210> 1610

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1610

ugaguaucga uuuucaaau 19

<210> 1611

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1611

uucaauaucc ugaguaucg 19

<210> 1612

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1612

gugggaugcu ucaauaucc 19

<210> 1613

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1613

cucuguagug ggaugcuuc 19

<210> 1614

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1614

uuuccguagc cucuguagu 19

<210> 1615

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1615

uuuguaauca gaguuuccg 19

<210> 1616

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1616

uacuaugcgu uuguaauca 19

<210> 1617

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1617

cuggcacaug cuacuaugc 19

<210> 1618

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1618

gcuuguagcu ggcacaugc 19

<210> 1619

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1619

uucccugcug ggcuuguag 19

<210> 1620

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1620

ugaugauucu ucccugcug 19

<210> 1621

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1621

aggauccaga ugaugauuc 19

<210> 1622

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1622

aucaccgcau gagaggauc 19

<210> 1623

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1623

auguccauca ccgcaugag 19

<210> 1624

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1624

aggcaaggag auguccauc 19

<210> 1625

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1625

acugauucca guaggcaag 19

<210> 1626

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1626

ucuucauuug cacugauuc 19

<210> 1627

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1627

uuuuaagucu ucuucauuu 19

<210> 1628

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1628

caagggcuuu uaagucuuc 19

<210> 1629

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1629

auccaccccu uccacaagg 19

<210> 1630

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1630

auaguugauc caccccuuc 19

<210> 1631

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1631

uaaucaguga auaguugau 19

<210> 1632

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1632

uuugauuugg uaaucagug 19

<210> 1633

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1633

uaacaugucc aucuuugau 19

<210> 1634

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1634

guugcagaau aacaugucc 19

<210> 1635

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1635

aaucgaauuc aguugcaga 19

<210> 1636

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1636

acuggaggga aucgaauuc 19

<210> 1637

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1637

aaaggaaauc acuggaggg 19

<210> 1638

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1638

aucguacaca aaggaaauc 19

<210> 1639

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1639

caaauauccg gaaucguac 19

<210> 1640

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1640

caaagaguuc aaauauccg 19

<210> 1641

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1641

aaacccaacu ucaaagagu 19

<210> 1642

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1642

aggacugaga aacccaacu 19

<210> 1643

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1643

aaaguggcag gacugagaa 19

<210> 1644

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1644

uucguacacu gugaaagug 19

<210> 1645

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1645

gugguauucg uacacugug 19

<210> 1646

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1646

uguuuaucug gucuguggu 19

<210> 1647

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1647

ugguacacug uuuaucugg 19

<210> 1648

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1648

uauaaaacau gguacacug 19

<210> 1649

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1649

auuggaagug cuauaaaac 19

<210> 1650

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1650

ugaauuuuga uauuggaag 19

<210> 1651

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1651

agacuuucug aauuuugau 19

<210> 1652

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1652

ggcuccuuca cagacuuuc 19

<210> 1653

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1653

acuugcacgc ggcuccuuc 19

<210> 1654

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1654

gcuucuacac acuugcacg 19

<210> 1655

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1655

gcccacaauc agcuucuac 19

<210> 1656

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1656

ugcauuugcc cacaaucag 19

<210> 1657

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1657

caauucuucc ugcauuugc 19

<210> 1658

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1658

uugucagauc caauucuuc 19

<210> 1659

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1659

ucucugcaga gauugucag 19

<210> 1660

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1660

uuuguuuucu ugucucugc 19

<210> 1661

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1661

caugcuguuu guuuucuug 19

<210> 1662

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1662

ucucugguuu acaugcugu 19

<210> 1663

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1663

aagcauaugc aaucucugg 19

<210> 1664

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1664

uaacuuuaua agcauaugc 19

<210> 1665

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1665

ugugaugcua acuuuauaa 19

<210> 1666

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1666

uacagugaug gaugugaug 19

<210> 1667

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1667

aaaacauuuu cuacaguga 19

<210> 1668

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1668

cuugacaaaa acauuuucu 19

<210> 1669

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1669

uugccuugua cuugacaaa 19

<210> 1670

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1670

auauccagaa ggguugccu 19

<210> 1671

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1671

uuuguagaua uccagaagg 19

<210> 1672

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1672

uuccccaguu uuguagaua 19

<210> 1673

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1673

ucagcaacag cuuccccag 19

<210> 1674

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1674

gagucuuucu cagcaacag 19

<210> 1675

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1675

ugaagguaau cucagaguc 19

<210> 1676

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1676

uuuuaaugaa gguaaucuc 19

<210> 1677

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1677

uacagguuac cuuuuuaau 19

<210> 1678

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1678

ucagcguuag uacagguua 19

<210> 1679

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1679

uuuaccagcu cagcguuag 19

<210> 1680

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1680

guacugucuu ccuuuuacc 19

<210> 1681

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1681

auaauuaagu acugucuuc 19

<210> 1682

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1682

uucuuuaccc auaauuaag 19

<210> 1683

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1683

uaucuggagg gcuucuuua 19

<210> 1684

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1684

auuguauuuu aucuggagg 19

<210> 1685

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1685

ugaaacugaa auuguauuu 19

<210> 1686

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1686

guagauguac cugaaacug 19

<210> 1687

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1687

ucuaaagggu agauguacc 19

<210> 1688

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1688

aggucaagga aucuaaagg 19

<210> 1689

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1689

uauucaaucc aggucaagg 19

<210> 1690

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1690

cuaggccagu auucaaucc 19

<210> 1691

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1691

uguugugucu cuaggccag 19

<210> 1692

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1692

gaugaacaug uugugucuc 19

<210> 1693

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1693

aaugcuugac acgaugaac 19

<210> 1694

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1694

uuagcuaaaa augcuugac 19

<210> 1695

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1695

aaauucaucu aaauuagcu 19

<210> 1696

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1696

aucuucggca aauucaucu 19

<210> 1697

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1697

uuuaaaaaga uaucuucgg 19

<210> 1698

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1698

uuagcaucca uuuaaaaag 19

<210> 1699

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1699

uucaggaauu uuagcaucc 19

<210> 1700

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1700

cugaacuuca ggaauuuua 19

<210> 1701

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1701

aacuguaugc agcugaacu 19

<210> 1702

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1702

auaagugcaa acuguaugc 19

<210> 1703

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1703

acaacaggag uccauaagu 19

<210> 1704

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1704

acuucaacaa caggagucc 19

<210> 1705

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1705

aaaaaaacga acuucaaca 19

<210> 1706

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1706

aaaagaagaa aacaaaaaa 19

<210> 1707

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1707

aauguuuaaa aaaagaaga 19

<210> 1708

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1708

agcuaugaau guuuaaaaa 19

<210> 1709

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1709

uacaaauaag accagcuau 19

<210> 1710

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1710

ugagcuuuac aaauaagac 19

<210> 1711

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1711

ucuaaguaaa gugagcuuu 19

<210> 1712

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1712

agugccacua auucuaagu 19

<210> 1713

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1713

aauaaaagca agugccacu 19

<210> 1714

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1714

aucauucucu aauaaaagc 19

<210> 1715

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1715

agcauuugaa aucauucuc 19

<210> 1716

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1716

aaaguuacag cauuugaaa 19

<210> 1717

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1717

uguuauuuca gaaaguuac 19

<210> 1718

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1718

uccaaggcca uguuauuuc 19

<210> 1719

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1719

gucuucaugc ccuccaagg 19

<210> 1720

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1720

guaucugucu ucaugcccu 19

<210> 1721

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1721

auaaccuugg aggaguauc 19

<210> 1722

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1722

uguccaauaa ccuuggagg 19

<210> 1723

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1723

uuuauuguuu ccggugucc 19

<210> 1724

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1724

uguuccaauu uauuguuuc 19

<210> 1725

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1725

uuugaggagg uguuccaau 19

<210> 1726

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1726

ugagugguag guuugagga 19

<210> 1727

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1727

aaacauuccu gagugguag 19

<210> 1728

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1728

uucggcccca gcaaacauu 19

<210> 1729

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1729

uguucuuucg gccccagca 19

<210> 1730

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1730

uuucaaugga cuguucuuu 19

<210> 1731

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1731

guaauacucc cuuucaaug 19

<210> 1732

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1732

cauguuuuug uaauacucc 19

<210> 1733

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1733

caagcaaagg ccauguuuu 19

<210> 1734

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1734

uuuucuuuca agcaaaggc 19

<210> 1735

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1735

uuccuuggua uuuucuuuc 19

<210> 1736

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1736

ucaguuuccu guuccuugg 19

<210> 1737

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1737

caggcuuuaa ugaucaguu 19

<210> 1738

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1738

agcaaacuca ggcuuuaau 19

<210> 1739

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1739

uauccguggu uuccugcuat t 21

<210> 1740

<211> 21

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1740

gguuuccugc uaccuccaat t 21

<210> 1741

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1741
ccuccaacca ugggccuuut t 21
<210> 1742
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1742
gggccuuuug ggaauacuut t 21
<210> 1743
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1743
ggaauacuuu guuuuuuaat t 21
<210> 1744
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1744

cuuuguuuuu uaaucuucct t 21

<210> 1745

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1745

cuuccugggg aaaaccuggt t 21

<210> 1746

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1746

ggaaaaccug gggacaggat t 21

<210> 1747

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1747

gggacaggag caaacauaut t 21

<210> 1748

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1748

caaacauaug ucauuucagt t 21

<210> 1749

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1749

cauuucagca ccaaaaauat t 21

<210> 1750

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1750

gcaccaaaaa uauuccgugt t 21

<210> 1751

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1751

ccguguugga gcaucugaat t 21

<210> 1752

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1752

ggagcaucug aaaauauugt t 21

<210> 1753

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1753

gaaaauauug ugauucaagt t 21

<210> 1754

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1754

gauucaaguu uauggauact t 21

<210> 1755

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1755

ggauacacug aagcauuugt t 21

<210> 1756

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1756

gaagcauuug augcaacaat t 21

<210> 1757

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1757

ugcaacaauc ucuauuaaat t 21

<210> 1758

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1758

aaucucuauu aaaaguuaut t 21

<210> 1759

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1759

aaguuauccu gauaaaaaat t 21

<210> 1760

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1760

cugauaaaaa auuuaguuat t 21

<210> 1761

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1761
uuaguuacuc cucaggccat t 21
<210> 1762
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1762
ccucaggcca uguucauuut t 21
<210> 1763
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1763
uucauuuauc cucagagaat t 21
<210> 1764
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1764

cucagagaau aaauuccaat t 21

<210> 1765

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1765

aauaaauucc aaaacucugt t 21

<210> 1766

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1766

cucugcaauc uuaacaauat t 21

<210> 1767

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1767

cuuaacaaua caaccaaaat t 21

<210> 1768

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1768

caaccaaaac aauugccugt t 21

<210> 1769

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1769

caauugccug gaggacaaat t 21

<210> 1770

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1770

ggacaaaacc caguuucuut t 21

<210> 1771

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1771

ccaguuucuu auguguauut t 21

<210> 1772

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1772

auguguauuu ggaaguugut t 21

<210> 1773

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1773

ggaaguugua ucaaagcaut t 21

<210> 1774

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1774

guaucaaagc auuuuucaat t 21

<210> 1775

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1775

uuuucaaaau caaaaagaat t 21

<210> 1776

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1776

caaaaagaau gccaauaact t 21

<210> 1777

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1777

gccaauaacc uaugacaaut t 21

<210> 1778

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1778

ccuaugacaa uggauuucut t 21

<210> 1779

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1779

uggauuucuc uucauucaut t 21

<210> 1780

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1780

cauucauaca gacaaaccut t 21

<210> 1781

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1781

cagacaaacc uguuuauact t 21

<210> 1782

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1782

guuuauacuc cagaccagut t 21

<210> 1783

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1783

agaccaguca guaaaaguut t 21

<210> 1784

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1784

aguaaaaguu agaguuuaut t 21

<210> 1785

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1785

agaguuuauu cguugaaugt t 21

<210> 1786

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1786

cguugaauga cgacuugaat t 21

<210> 1787

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1787

cuugaagcca gccaaaagat t 21

<210> 1788

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1788

ccagccaaaa gagaaacugt t 21

<210> 1789

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1789

aaacugucuu aacuuucaut t 21

<210> 1790

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1790

aacuuucaua gauccugaat t 21

<210> 1791

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1791

cauagauccu gaaggaucat t 21

<210> 1792

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1792

gaaggaucag aaguugacat t 21

<210> 1793

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1793

ugacauggua gaagaaauut t 21

<210> 1794

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1794
gaagaaauug aucauauugt t 21

<210> 1795
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1795
gaucauauug gaauuaucut t 21
<210> 1796
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1796
ggaauuaucu cuuuuccugt t 21
<210> 1797
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1797

cucuuuuccu gacuucaagt t 21

<210> 1798

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1798

acuucaagau uccgucuaat t 21

<210> 1799

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1799

ccgucuaauc cuagauaugt t 21

<210> 1800

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1800

ccuagauaug guauguggat t 21

<210> 1801

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1801

uguggacgau caaggcuaat t 21

<210> 1802

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1802

cgaucaaggc uaaauauaat t 21

<210> 1803

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1803

auauaaagag gacuuuucat t 21

<210> 1804

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1804

gaggacuuuu caacaacugt t 21

<210> 1805

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1805

caacuggaac cgcauauuut t 21

<210> 1806

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1806

cgcauauuuu gaaguuaaat t 21

<210> 1807

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1807

aaguuaaaga auaugucuut t 21

<210> 1808

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1808

gaauaugucu ugccacauut t 21

<210> 1809

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1809

ccacauuuuu cugucucaat t 21

<210> 1810

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1810

cugucucaau cgagccagat t 21

<210> 1811

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1811

caaucgagcc agaauauaat t 21

<210> 1812

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1812

gaauauaauu ucauugguut t 21

<210> 1813

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1813

auugguuaca agaacuuuat t 21

<210> 1814

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1814

agaacuuuaa gaauuuugat t 21

<210> 1815

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1815

gaauuuugaa auuacuauat t 21

<210> 1816

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1816

gaaauuacua uaaaagcaat t 21

<210> 1817

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1817

aaagcaagau auuuuuauat t 21

<210> 1818

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1818

auauuuuuau aauaaaguat t 21

<210> 1819

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1819

aaguagucac ugaggcugat t 21

<210> 1820

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1820

cacugaggcu gacguuuaut t 21

<210> 1821

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1821

cguuuauauc acauuuggat t 21

<210> 1822

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1822

cacauuugga auaagagaat t 21

<210> 1823

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1823

aauaagagaa gacuuaaaat t 21

<210> 1824

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1824

cuuaaaagau gaucaaaaat t 21

<210> 1825

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1825

gaugaucaaa aagaaaugat t 21

<210> 1826

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1826

aaaugaugca aacagcaaut t 21

<210> 1827

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1827
acagcaaugc aaaacacaat t 21
<210> 1828
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1828
aaaacacaau guugauaaat t 21
<210> 1829
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1829
caauguugau aaauggaaut t 21

<210> 1830
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1830

ggaauugcuc aagucacaut t 21

<210> 1831

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1831

gcucaaguca cauuugauut t 21

<210> 1832

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1832

auuugauucu gaaacagcat t 21

<210> 1833

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1833

ugaaacagca gucaaagaat t 21

<210> 1834

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1834

caaagaacug ucauacuact t 21

<210> 1835

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1835

cauacuacag uuuagaagat t 21

<210> 1836

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1836

caguuuagaa gauuuaaact t 21

<210> 1837

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1837

uaaacaacaa guaccuuuat t 21

<210> 1838

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1838

caaguaccuu uauauugcut t 21

<210> 1839

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1839

uauugcugua acagucauat t 21

<210> 1840

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1840

aacagucaua gagucuacat t 21

<210> 1841

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1841

agagucuaca gguggauuut t 21

<210> 1842

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1842

ggauuuucug aagaggcagt t 21

<210> 1843

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1843

gaagaggcag aaauaccugt t 21

<210> 1844

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1844

agaaauaccu ggcaucaaat t 21

<210> 1845

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1845

gcaucaaaua uguccucuct t 21

<210> 1846

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1846

uguccucucu cccuacaaat t 21

<210> 1847

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1847

gaauuugguu gcuacuccut t 21

<210> 1848

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1848

gcuacuccuc uuuuccugat t 21

<210> 1849

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1849

cucuuuuccu gaagccuggt t 21

<210> 1850

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1850

ccugggauuc cauaucccat t 21

<210> 1851

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1851

cauaucccau caaggugcat t 21

<210> 1852

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1852

ccaucaaggu gcagguuaat t 21

<210> 1853

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1853

cagguuaaag auucgcuugt t 21

<210> 1854

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1854

uucgcuugac caguugguat t 21

<210> 1855

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1855

ccaguuggua ggaggaguct t 21

<210> 1856

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1856

ggaggagucc caguaacact t 21

<210> 1857

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1857

caguaacacu gaaugcacat t 21

<210> 1858

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1858

gaaugcacaa acaauugaut t 21

<210> 1859

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1859

aacaauugau guaaaccaat t 21

<210> 1860

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1860
uaaaccaaga gacaucugat t 21
<210> 1861
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1861
caucugacuu ggauccaagt t 21
<210> 1862
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1862
gauccaagca aaaguguaat t 21
<210> 1863
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1863

caaaagugua acacguguut t 21

<210> 1864

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1864

aacacguguu gaugauggat t 21

<210> 1865

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1865

ugauggagua gcuuccuuut t 21

<210> 1866

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1866

guagcuuccu uugugcuuat t 21

<210> 1867

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1867

gcuuaaucuc ccaucuggat t 21

<210> 1868

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1868

ccaucuggag ugacggugct t 21

<210> 1869

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1869

ugacggugcu ggaguuuaat t 21

<210> 1870

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1870

gcuggaguuu aaugucaaat t 21

<210> 1871

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1871

ugucaaaacu gaugcuccat t 21

<210> 1872

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1872

gaugcuccag aucuuccagt t 21

<210> 1873

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1873

cagaucuucc agaagaaaat t 21

<210> 1874

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1874

agaaaaucag gccagggaat t 21

<210> 1875

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1875

ggccagggaa gguuaccgat t 21

<210> 1876

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1876

guuaccgagc aauagcauat t 21

<210> 1877

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1877

auagcauacu caucucucat t 21

<210> 1878

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1878

uacucaucuc ucagccaaat t 21

<210> 1879

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1879

gccaaaguua ccuuuauaut t 21

<210> 1880

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1880

ccuuuauauu gauuggacut t 21

<210> 1881

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1881

gauuggacug auaaccauat t 21

<210> 1882

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1882

cugauaacca uaaggcuuut t 21

<210> 1883

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1883

aggcuuugcu agugggagat t 21

<210> 1884

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1884

gugggagaac aucugaauat t 21

<210> 1885

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1885

caucugaaua uuauuguuat t 21

<210> 1886

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1886

uauuauuguu acccccaaat t 21

<210> 1887

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1887

cccaaaagcc cauauauugt t 21

<210> 1888

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1888

ccaaaagccc auauauugat t 21

<210> 1889

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1889

caaaagccca uauauugact t 21

<210> 1890

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1890

aaaagcccau auauugacat t 21

<210> 1891

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1891

aaagcccaua uauugacaat t 21

<210> 1892

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1892

aagcccauau auugacaaat t 21

<210> 1893

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1893

agcccauaua uugacaaaat t 21

<210> 1894

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1894

gcccauauau ugacaaaaut t 21

<210> 1895

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1895

cccauauauu gacaaaauat t 21

<210> 1896

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1896

ccauauauug acaaaauaat t 21

<210> 1897

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1897

cauauauuga caaaauaact t 21

<210> 1898

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1898

auauauugac aaaauaacut t 21

<210> 1899

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1899

uauauugaca aaauaacuct t 21

<210> 1900

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1900

auauugacaa aauaacucat t 21

<210> 1901

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1901

uauugacaaa auaacucact t 21

<210> 1902

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1902

auugacaaaa uaacucacut t 21

<210> 1903

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1903

uugacaaaau aacucacuat t 21

<210> 1904

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1904

ugacaaaaua acucacuaut t 21

<210> 1905

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1905

gacaaaauaa cucacuauat t 21

<210> 1906

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1906

aaaauaacuc acuauaauut t 21

<210> 1907

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1907

aaauaacuca cuauaauuat t 21

<210> 1908

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1908

aauaacucac uauaauuact t 21

<210> 1909

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1909

auaacucacu auaauuacut t 21

<210> 1910

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1910

aacucacuau aauuacuugt t 21

<210> 1911

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1911

acucacuaua auuacuugat t 21

<210> 1912

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1912

cucacuauaa uuacuugaut t 21

<210> 1913

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1913

ucacuauaau uacuugauut t 21

<210> 1914

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1914

acuauaauua cuugauuuut t 21

<210> 1915

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1915

cuauaauuac uugauuuuat t 21

<210> 1916

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1916

uauaauuacu ugauuuuaut t 21

<210> 1917

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1917

auaauuacuu gauuuuauct t 21

<210> 1918

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1918

uaauuacuug auuuuaucct t 21

<210> 1919

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1919

aauuacuuga uuuuauccat t 21

<210> 1920

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1920

auuacuugau uuuauccaat t 21

<210> 1921

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1921

uuauccaagg gcaaaauuat t 21

<210> 1922

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1922

gcaaaauuau ccacuuuggt t 21

<210> 1923

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1923

cacuuuggca cgagggagat t 21

<210> 1924

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1924

cgagggagaa auuuucagat t 21

<210> 1925

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1925

auuuucagau gcaucuuaut t 21

<210> 1926

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1926
gcaucuuauc aaaguauaat t 21
<210> 1927
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1927
caaaguauaa acauuccagt t 21
<210> 1928
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1928
auuccaguaa cacagaacat t 21
<210> 1929
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1929

cacagaacau gguuccuuct t 21

<210> 1930

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1930

gguuccuuca ucccgacuut t 21

<210> 1931

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1931

cccgacuucu ggucuauuat t 21

<210> 1932

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1932

ggucuauuac aucgucacat t 21

<210> 1933

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1933

aucgucacag gagaacagat t 21

<210> 1934

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1934

caggagaaca gacagcagat t 21

<210> 1935

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1935

cagcagaauu agugucugat t 21

<210> 1936

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1936

gugucugauu cagucuggut t 21

<210> 1937

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1937

cagucugguu aaauauugat t 21

<210> 1938

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1938

guuaaauauu gaagaaaaat t 21

<210> 1939

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1939
agaaaaaugu ggcaaccagt t 21

<210> 1940
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1940
gcaaccagcu ccagguucat t 21
<210> 1941
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1941
gcuccagguu caucugucut t 21
<210> 1942
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1942

aucugucucc ugaugcagat t 21

<210> 1943

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1943

gaugcagaug cauauucuct t 21

<210> 1944

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1944

gcauauucuc caggccaaat t 21

<210> 1945

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1945

aggccaaacu gugucucuut t 21

<210> 1946

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1946

gugucucuua auauggcaat t 21

<210> 1947

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1947

uuaauauggc aacuggaaut t 21

<210> 1948

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1948

aacuggaaug gauuccuggt t 21

<210> 1949

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1949

uuccugggug gcauuagcat t 21

<210> 1950

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1950

ggcauuagca gcaguggact t 21

<210> 1951

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1951

aguggacagu gcuguguaut t 21

<210> 1952

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1952

gcuguguaug gaguccaaat t 21

<210> 1953

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1953

aguccaaaga ggagccaaat t 21

<210> 1954

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1954

agaggagcca aaaagcccut t 21

<210> 1955

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1955

agcccuugga aagaguauut t 21

<210> 1956

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1956

aagaguauuu caauucuuat t 21

<210> 1957

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1957

uuucaauucu uagagaagat t 21

<210> 1958

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1958

gagaagagug aucugggcut t 21

<210> 1959

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1959
ugaucugggc uguggggcat t 21

<210> 1960
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1960
ggggcaggug guggccucat t 21
<210> 1961
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1961
guggccucaa caaugccaat t 21
<210> 1962
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1962

caacaaugcc aauguguuct t 21

<210> 1963

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1963

caauguguuc caccuagcut t 21

<210> 1964

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1964

caccuagcug gacuuaccut t 21

<210> 1965

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1965

gacuuaccuu ccucacuaat t 21

<210> 1966

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1966

ucacuaaugc aaaugcagat t 21

<210> 1967

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1967

aaaugcagau gacucccaat t 21

<210> 1968

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1968

cucccaagaa aaugaugaat t 21

<210> 1969

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1969

ccuuguaaag aaauucucat t 21

<210> 1970

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1970

aauucucagg ccaagaagat t 21

<210> 1971

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1971

ccaagaagaa cgcugcaaat t 21

<210> 1972

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1972

cgcugcaaaa gaagauagat t 21

<210> 1973

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1973

aaagaagaua gaagaaauat t 21

<210> 1974

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1974

agaaauagcu gcuaaauaut t 21

<210> 1975

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1975

gcugcuaaau auaaacauut t 21

<210> 1976

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1976

acauucagua gugaagaaat t 21

<210> 1977

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1977

guagugaaga aauguuguut t 21

<210> 1978

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1978

aaauguuguu acgauggagt t 21

<210> 1979

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1979

cgauggagcc ugcguuaaut t 21

<210> 1980

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1980

cguuaauaau gaugaaacct t 21

<210> 1981

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1981

augaugaaac cugugagcat t 21

<210> 1982

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1982

cugugagcag cgagcugcat t 21

<210> 1983

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1983

cgagcugcac ggauuaguut t 21

<210> 1984

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1984

ggauuaguuu agggccaagt t 21

<210> 1985

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1985

gggccaagau gcaucaaagt t 21

<210> 1986

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1986

caucaaagcu uucacugaat t 21

<210> 1987

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1987

gcuuucacug aauguugugt t 21

<210> 1988

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1988

aauguugugu cgucgcaagt t 21

<210> 1989

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1989

cgucgcaagc cagcuccgut t 21

<210> 1990

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1990

gcuccgugcu aauaucucut t 21

<210> 1991

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1991

cuaauaucuc ucauaaagat t 21

<210> 1992

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1992
aaagacaugc aauugggaat t 21
<210> 1993
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1993
caauugggaa ggcuacacat t 21
<210> 1994
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1994
gcuacacaug aagacccugt t 21

<210> 1995
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1995

caugaagacc cuguuaccat t 21

<210> 1996

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1996

uaccaguaag caagccagat t 21

<210> 1997

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1997

agcaagccag aaauucggat t 21

<210> 1998

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1998

agaaauucgg aguuauuuut t 21

<210> 1999

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1999

aguuauuuuc cagaaagcut t 21

<210> 2000

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2000

cagaaagcug guugugggat t 21

<210> 2001

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2001

gugggaaguu caucuuguut t 21

<210> 2002

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2002

ucaucuuguu cccagaagat t 21

<210> 2003

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2003

ccagaagaaa acaguugcat t 21

<210> 2004

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2004

caguugcagu uugcccuact t 21

<210> 2005

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2005

caguuugccc uaccugauut t 21

<210> 2006

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2006

ccugauucuc uaaccaccut t 21

<210> 2007

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2007

accaccuggg aaauucaagt t 21

<210> 2008

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2008

gaaauucaag gcguuggcat t 21

<210> 2009

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2009

cguuggcauu ucaaacacut t 21

<210> 2010

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2010

cauuucaaac acugguauat t 21

<210> 2011

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2011

guauaugugu ugcugauact t 21

<210> 2012

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2012

ugcugauacu gucaaggcat t 21

<210> 2013

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2013

cugucaaggc aaagguguut t 21

<210> 2014

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2014

agguguucaa agaugucuut t 21

<210> 2015

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2015

caaagauguc uuccuggaat t 21

<210> 2016

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2016

cuuccuggaa augaauauat t 21

<210> 2017

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2017

gaauauacca uauucuguut t 21

<210> 2018

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2018

auauucuguu guacgaggat t 21

<210> 2019

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2019

cgaggagaac agauccaaut t 21

<210> 2020

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2020

gaacagaucc aauugaaagt t 21

<210> 2021

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2021

gaaaggaacu guuuacaact t 21

<210> 2022

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2022

acuguuuaca acuauaggat t 21

<210> 2023

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2023

aacuauagga cuucugggat t 21

<210> 2024

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2024

ugggaugcag uucuguguut t 21

<210> 2025

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2025
guucuguguu aaaaugucut t 21
<210> 2026
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2026
uuaaaauguc ugcuguggat t 21
<210> 2027
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2027
cuguggaggg aaucugcact t 21
<210> 2028
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2028

ggaaucugca cuucggaaat t 21

<210> 2029

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2029

cggaaagccc agucauugat t 21

<210> 2030

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2030

ccagucauug aucaucaggt t 21

<210> 2031

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2031

caucagggca caaaguccut t 21

<210> 2032

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2032

ggcacaaagu ccuccaaaut t 21

<210> 2033

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2033

caaaugugug cgccagaaat t 21

<210> 2034

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2034

gcgccagaaa guagagggct t 21

<210> 2035

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2035

aguagagggc uccuccagut t 21

<210> 2036

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2036

ccuccaguca cuuggugact t 21

<210> 2037

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2037

ucacuuggug acauucacut t 21

<210> 2038

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2038

cauucacugu gcuuccucut t 21

<210> 2039

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2039

ggaaauuggc cuucacaact t 21

<210> 2040

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2040

cuucacaaca ucaauuuuut t 21

<210> 2041

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2041

aauuuuucac uggagacuut t 21

<210> 2042

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2042

cuggagacuu gguuuggaat t 21

<210> 2043

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2043

gguuuggaaa agaaaucuut t 21

<210> 2044

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2044

aaucuuagua aaaacauuat t 21

<210> 2045

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2045

aaaaacauua cgaguggugt t 21

<210> 2046

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2046

gaguggugcc agaaggugut t 21

<210> 2047

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2047

agaagguguc aaaagggaat t 21

<210> 2048

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2048

ugucaaaagg gaaagcuaut t 21

<210> 2049

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2049

gcuauucugg uguuacuuut t 21

<210> 2050

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2050

guguuacuuu ggauccuagt t 21

<210> 2051

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2051

ggauccuagg gguauuuaut t 21

<210> 2052

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2052

gguauuuaug guaccauuat t 21

<210> 2053

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2053

guaccauuag cagacgaaat t 21

<210> 2054

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2054

cagacgaaag gaguucccat t 21

<210> 2055

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2055

aggaguuccc auacaggaut t 21

<210> 2056

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2056

cauacaggau acccuuagat t 21

<210> 2057

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2057

cuuagauuug gucccaaat t 21

<210> 2058

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2058

uccccaaaac agaaaucaat t 21

<210> 2059

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2059

acagaaauca aaaggauuut t 21

<210> 2060

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2060

aaaggauuuu gaguguaaat t 21

<210> 2061

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2061

aguguaaaag gacugcuugt t 21

<210> 2062

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2062

aaggacugcu uguaggugat t 21

<210> 2063

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2063

guaggugaga ucuugucugt t 21

<210> 2064

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2064

aucuugucug caguucuaat t 21

<210> 2065

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2065

guucuaaguc aggaaggcat t 21

<210> 2066

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2066

gaaggcauca auauccuaat t 21

<210> 2067

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2067

ucaauauccu aacccaccut t 21

<210> 2068

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2068

ccaccucccc aaagggagut t 21

<210> 2069

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2069

ccccaaaggg agugcagagt t 21

<210> 2070

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2070

gugcagaggc ggagcugaut t 21

<210> 2071

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2071

ggagcugaug agcguuguct t 21

<210> 2072

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2072

cguuguccca guauucuaut t 21

<210> 2073

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2073

ccaguauucu auguuuuuct t 21

<210> 2074

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2074

guuuuucacu accuggaaat t 21

<210> 2075

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2075

ccuggaaaca ggaaaucaut t 21

<210> 2076

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2076

ggaacauuuu ucauucugat t 21

<210> 2077

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2077

cauucugacc cauuaauugt t 21

<210> 2078

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2078

ccauuaauug aaaagcagat t 21

<210> 2079

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2079

aaagcagaaa cugaagaaat t 21

<210> 2080

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2080

aacugaagaa aaaauuaaat t 21

<210> 2081

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2081

aaaaaauuaa aagaagggat t 21

<210> 2082

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2082

agggauguug agcauuaugt t 21

<210> 2083

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2083

gagcauuaug uccuacagat t 21

<210> 2084

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2084

uguccuacag aaaugcugat t 21

<210> 2085

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2085

aaugcugacu acucuuacat t 21

<210> 2086

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2086

uacucuuaca gugugguggat t 21

<210> 2087

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2087

agugugugga aggguggaat t 21

<210> 2088

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2088

ggguggaagu gcuagcacut t 21

<210> 2089

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2089

gcuagcacuu gguuaacagt t 21

<210> 2090

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2090

gguuaacagc uuuugcuuut t 21

<210> 2091

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2091
ugcuuuaaga guacuuggat t 21
<210> 2092
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2092
guacuuggac aaguaaauat t 21
<210> 2093
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2093
caaguaaaua aauacguagt t 21
<210> 2094
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2094

auaaauacgu agagcagaat t 21

<210> 2095

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2095

gagcagaacc aaaauucaat t 21

<210> 2096

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2096

aauucaauuu guaauucuut t 21

<210> 2097

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2097

guaauucuuu auuguggcut t 21

<210> 2098

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2098

auuguggcua guugagaaut t 21

<210> 2099

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2099

cuaguugaga auuaucaaut t 21

<210> 2100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2100

uuaucaauua gauaauggat t 21

<210> 2101

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2101

aauggaucuu ucaaggaaat t 21

<210> 2102

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2102

cuuucaagga aaauucacat t 21

<210> 2103

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2103

aauucacagu aucaaccaat t 21

<210> 2104

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2104

guaucaacca auaaaauuat t 21

<210> 2105

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2105

aaaauuacag gguaccuugt t 21

<210> 2106

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2106

aggguaccuu gccuguugat t 21

<210> 2107

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2107

guugaagccc gagagaacat t 21

<210> 2108

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2108

ccgagagaac agcuuauaut t 21

<210> 2109

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2109

gcuuauaucu uacagccuut t 21

<210> 2110

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2110

cuuacagccu uuacugugat t 21

<210> 2111

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2111

gaauuagaaa ggcuuucgat t 21

<210> 2112

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2112

ggcuuucgau auaugcccct t 21

<210> 2113

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2113

gauauaugcc cccuggugat t 21

<210> 2114

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2114

ggugaaaauc gacacagcut t 21

<210> 2115

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2115

cgacacagcu cuaauuaaat t 21

<210> 2116

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2116

gcucuaauua aagcugacat t 21

<210> 2117

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2117

cugacaacuu ucugcuugat t 21

<210> 2118

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2118

cuuucugcuu gaaaauacat t 21

<210> 2119

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2119

aaaauacacu gccagcccat t 21

<210> 2120

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2120

agcccagagc accuuuacat t 21

<210> 2121

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2121

gcaccuuuac auuggccaut t 21

<210> 2122

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2122

acauuggcca uuucugcgut t 21

<210> 2123

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2123

cugcguaugc ucuuucccut t 21

<210> 2124

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2124
cuuucccugg gagauaaaat t 21

<210> 2125
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2125
gagauaaaac ucacccacat t 21
<210> 2126
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2126
acucacccac aguuucguut t 21
<210> 2127
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2127

caguuucguu caauuguuut t 21

<210> 2128

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2128

caauuguuuc agcuuugaat t 21

<210> 2129

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2129

cuuugaagag agaagcuuut t 21

<210> 2130

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2130

gagagaagcu uugguuaaat t 21

<210> 2131

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2131

guuaaaggua auccacccat t 21

<210> 2132

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2132

aauccaccca uuuaucguut t 21

<210> 2133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2133

cauuuaucgu uuuuggaaat t 21

<210> 2134

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2134

uuuggaaaga caaucuucat t 21

<210> 2135

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2135

aaucuucagc auaaagacat t 21

<210> 2136

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2136

cucuguaccu aacacuggut t 21

<210> 2137

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2137

acacugguac ggcacguaut t 21

<210> 2138

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2138

ggcacguaug guagaaacat t 21

<210> 2139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2139

gguagaaaca acugccuaut t 21

<210> 2140

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2140

caacugccua ugcuuuacut t 21

<210> 2141

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2141

cuuuacucac cagucugaat t 21

<210> 2142

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2142

gucugaacuu gaaagauaut t 21

<210> 2143

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2143

acuugaaaga uauaaauuat t 21

<210> 2144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2144

uauaaauuau guuaacccat t 21

<210> 2145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2145

guuaacccag ucaucaaaut t 21

<210> 2146

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2146

ucaucaaaug gcuaucagat t 21

<210> 2147

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2147

uaucagaaga gcagagguat t 21

<210> 2148

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2148

agagguaugg agguggcuut t 21

<210> 2149

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2149

gagguggcuu uuauucaact t 21

<210> 2150

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2150

uauucaaccc aggacacaat t 21

<210> 2151

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2151

aggacacaau caaugccaut t 21

<210> 2152

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2152

caaucaaugc cauugagggt t 21

<210> 2153

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2153

cauugagggc cugacggaat t 21

<210> 2154

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2154

acggaauauu cacuccuggt t 21

<210> 2155

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2155

uucacuccug guuaaacaat t 21

<210> 2156

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2156

gguuaaacaa cuccgcuugt t 21

<210> 2157

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2157
ccgcuugagu auggacauct t 21
<210> 2158
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2158
ggacaucgau guuucuuact t 21
<210> 2159
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2159
cgauguuucu uacaagcaut t 21

<210> 2160
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2160

caagcauaaa ggugccuuat t 21

<210> 2161

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2161

gugccuuaca uaauuauaat t 21

<210> 2162

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2162

acauaauuau aaaaugacat t 21

<210> 2163

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2163

aaaaugacag acaagaauut t 21

<210> 2164

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2164

caagaauuuc cuugggaggt t 21

<210> 2165

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2165

ccuugggagg ccaguagagt t 21

<210> 2166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2166

aguagaggug cuucucaaut t 21

<210> 2167

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2167

cuucucaaug augaccucat t 21

<210> 2168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2168

ugaccucauu gucaguacat t 21

<210> 2169

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2169

gucaguacag gauuuggcat t 21

<210> 2170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2170

aggauuuggc aguggcuugt t 21

<210> 2171

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2171

uggcuuggcu acaguacaut t 21

<210> 2172

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2172

gcuacaguac auguaacaat t 21

<210> 2173

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2173

aacaacugua guucacaaat t 21

<210> 2174

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2174

guaguucaca aaaccaguat t 21

<210> 2175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2175

aaaccaguac cucugaggat t 21

<210> 2176

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2176

ugaggaaguu ugcagcuuut t 21

<210> 2177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2177

ugcagcuuuu auuugaaaat t 21

<210> 2178

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2178

auuugaaaau cgauacucat t 21

<210> 2179

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2179

cgauacucag gauauugaat t 21

<210> 2180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2180

ggauauugaa gcaucccact t 21

<210> 2181

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2181

gaagcauccc acuacagagt t 21

<210> 2182

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2182

acuacagagg cuacggaaat t 21

<210> 2183

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2183

cggaaacucu gauuacaaat t 21

<210> 2184

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2184

ugauuacaaa cgcauaguat t 21

<210> 2185

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2185

gcauaguagc augugccagt t 21

<210> 2186

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2186

gcaugugcca gcuacaagct t 21

<210> 2187

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2187

cuacaagccc agcagggaat t 21

<210> 2188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2188

cagcagggaa gaaucaucat t 21

<210> 2189

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2189

gaaucaucau cuggauccut t 21

<210> 2190

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2190
gauccucuca ugcggugaut t 21
<210> 2191
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2191
cucaugcggu gauggacaut t 21
<210> 2192
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2192
gauggacauc uccuugccut t 21
<210> 2193
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2193

cuugccuacu ggaaucagut t 21

<210> 2194

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2194

gaaucagugc aaaugaagat t 21

<210> 2195

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2195

aaaugaagaa gacuuaaaat t 21

<210> 2196

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2196

gaagacuuaa aagcccuugt t 21

<210> 2197

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2197

ccuuguggaa gggguggaut t 21

<210> 2198

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2198

gaaggggugg aucaacuaut t 21

<210> 2199

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2199

aucaacuauu cacugauuat t 21

<210> 2200

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2200

cacugauuac caaaucaaat t 21

<210> 2201

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2201

aucaaagaug gacauguuat t 21

<210> 2202

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2202

ggacauguua uucugcaact t 21

<210> 2203

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2203

ucugcaacug aauucgauut t 21

<210> 2204

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2204

gaauucgauu cccuccagut t 21

<210> 2205

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2205

cccuccagug auuuccuuut t 21

<210> 2206

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2206

gauuuccuuu guguacgaut t 21

<210> 2207

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2207

guacgauucc ggauauuugt t 21

<210> 2208

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2208

cggauauuug aacucuuugt t 21

<210> 2209

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2209

acucuuugaa guuggguuut t 21

<210> 2210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2210

aguuggguuu cucaguccut t 21

<210> 2211

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2211

uucucagucc ugccacuuut t 21

<210> 2212

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2212

cacuuucaca guguacgaat t 21

<210> 2213

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2213

cacaguguac gaauaccact t 21

<210> 2214

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2214

accacagacc agauaaacat t 21

<210> 2215

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2215

ccagauaaac aguguaccat t 21

<210> 2216

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2216

caguguacca uguuuuauat t 21

<210> 2217

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2217

guuuuauagc acuuccaaut t 21

<210> 2218

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2218

cuuccaauau caaaauucat t 21

<210> 2219

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2219

aucaaaauuc agaaagucut t 21

<210> 2220

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2220

gaaagucugu gaaggagcct t 21

<210> 2221

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2221

gaaggagccg cgugcaagut t 21

<210> 2222

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2222

cgugcaagug uguagaagct t 21

<210> 2223

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2223

guagaagcug auugugggct t 21

<210> 2224

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2224

cugauugugg gcaaaugcat t 21

<210> 2225

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2225

gcaaaugcag gaagaauugt t 21

<210> 2226

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2226

gaagaauugg aucugacaat t 21

<210> 2227

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2227

cugacaaucu cugcagagat t 21

<210> 2228

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2228

gcagagacaa gaaaacaaat t 21

<210> 2229

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2229

caagaaaaca aacagcaugt t 21

<210> 2230

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2230

acagcaugua aaccagagat t 21

<210> 2231

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2231

ccagagauug cauaugcuut t 21

<210> 2232

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2232

gcauaugcuu auaaaguuat t 21

<210> 2233

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2233

uuauaaaguu agcaucacat t 21

<210> 2234

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2234

caucacaucc aucacuguat t 21

<210> 2235

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2235

ucacuguaga aaauguuuut t 21

<210> 2236

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2236

agaaaauguu uuugucaagt t 21

<210> 2237

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2237

uuugucaagu acaaggcaat t 21

<210> 2238

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2238

aggcaacccu ucuggauaut t 21

<210> 2239

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2239

ccuucuggau aucuacaaat t 21

<210> 2240

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2240

uaucuacaaa acuggggaat t 21

<210> 2241

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2241

cuggggaagc uguugcugat t 21

<210> 2242

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2242

cuguugcuga gaaagacuct t 21

<210> 2243

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2243

gacucugaga uuaccuucat t 21

<210> 2244

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2244

gagauuaccu ucauuaaaat t 21

<210> 2245

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2245

auuaaaaagg uaaccuguat t 21

<210> 2246

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2246

uaaccuguac uaacgcugat t 21

<210> 2247

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2247

cuaacgcuga gcugguaaat t 21

<210> 2248

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2248

gguaaaagga agacaguact t 21

<210> 2249

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2249

gaagacagua cuuaauuaut t 21

<210> 2250

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2250

cuuaauuaug gguaaagaat t 21

<210> 2251

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2251

uaaagaagcc cuccagauat t 21

<210> 2252

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2252

ccuccagaua aaauacaaut t 21

<210> 2253

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2253

aaauacaauu ucaguuucat t 21

<210> 2254

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2254

caguuucagg uacaucuact t 21

<210> 2255

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2255

gguacaucua cccuuuagat t 21

<210> 2256

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2256
ccuuuagauu ccuugaccut t 21
<210> 2257
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2257
ccuugaccug gauugaauat t 21
<210> 2258
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2258
ggauugaaua cuggccuagt t 21
<210> 2259
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2259

cuggccuaga gacacaacat t 21

<210> 2260

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2260

gagacacaac auguucauct t 21

<210> 2261

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2261

guucaucgug ucaagcauut t 21

<210> 2262

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2262

gucaagcauu uuuagcuaat t 21

<210> 2263

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2263

agcuaauuua gaugaauuut t 21

<210> 2264

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2264

agaugaauuu gccgaagaut t 21

<210> 2265

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2265

ccgaagauau cuuuuuaaat t 21

<210> 2266

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2266

cuuuuuaaau ggaugcuaat t 21

<210> 2267

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2267

ggaugcuaaa auuccugaat t 21

<210> 2268

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2268

uaaaauuccu gaaguucagt t 21

<210> 2269

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2269

aguucagcug cauacaguut t 21

<210> 2270

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2270

gcauacaguu ugcacuuaut t 21

<210> 2271

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2271

acuuauggac uccuguugut t 21

<210> 2272

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2272

ggacuccugu uguugaagut t 21

<210> 2273

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2273

uguugaaguu cguuuuuuut t 21

<210> 2274

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2274

uuuuuuguuu ucuucuuuut t 21

<210> 2275

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2275

ucuucuuuuu uuaaacauut t 21

<210> 2276

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2276

uuuuuaaaca uucauagcut t 21

<210> 2277

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2277

auagcugguc uuauuuguat t 21

<210> 2278

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2278

gucuuauuug uaaagcucat t 21

<210> 2279

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2279

aaagcucacu uuacuuagat t 21

<210> 2280

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2280

acuuagaauu aguggcacut t 21

<210> 2281

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2281

aguggcacuu gcuuuuauut t 21

<210> 2282

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2282

gcuuuuauua gagaaugaut t 21

<210> 2283

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2283

gagaaugauu ucaaaugcut t 21

<210> 2284

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2284

uuucaaaugc uguaacuuut t 21

<210> 2285

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2285

guaacuuucu gaaauaacat t 21

<210> 2286

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2286

gaaauaacau ggccuuggat t 21

<210> 2287

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2287

ccuuggaggg caugaagact t 21

<210> 2288

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2288

agggcaugaa gacagauact t 21

<210> 2289

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2289
gauacuccuc caagguuaut t 21

<210> 2290
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2290
ccuccaaggu uauuggacat t 21
<210> 2291
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2291
ggacaccgga aacaauaaat t 21
<210> 2292
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2292

gaaacaauaa auuggaacat t 21

<210> 2293

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2293

auuggaacac cuccucaaat t 21

<210> 2294

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2294

uccucaaacc uaccacucat t 21

<210> 2295

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2295

cuaccacuca ggaauguuut t 21

<210> 2296

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2296

aauguuugcu ggggccgaat t 21

<210> 2297

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2297

ugcuggggcc gaaagaacat t 21

<210> 2298

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2298

aaagaacagu ccauugaaat t 21

<210> 2299

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2299

cauugaaagg gaguauuact t 21

<210> 2300

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2300

ggaguauuac aaaaacaugt t 21

<210> 2301

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2301

aaaacauggc cuuugcuugt t 21

<210> 2302

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2302

gccuuugcuu gaaagaaaat t 21

<210> 2303

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2303

gaaagaaaau accaaggaat t 21

<210> 2304

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2304

ccaaggaaca ggaaacugat t 21

<210> 2305

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2305

aacugaucau uaaagccugt t 21

<210> 2306

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2306

uagcaggaaa ccacggauat t 21

<210> 2307

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2307

uuggagguag caggaaacct t 21

<210> 2308

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2308

aaaggcccau gguuggaggt t 21

<210> 2309

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2309

aaguauuccc aaaaggccct t 21

<210> 2310

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2310

uuaaaaaaca aaguauucct t 21

<210> 2311

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2311

ggaagauuaa aaaacaaagt t 21

<210> 2312

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2312

ccagguuuuc cccaggaagt t 21

<210> 2313

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2313

uccugucccc agguuuucct t 21

<210> 2314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2314

auauguuugc uccuguccct t 21

<210> 2315

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2315

cugaaaugac auauguuugt t 21

<210> 2316

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2316

uauuuuuggu gcugaaaugt t 21

<210> 2317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2317

cacggaauau uuuuggugct t 21

<210> 2318

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2318

uucagaugcu ccaacacggt t 21

<210> 2319

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2319

caauauuuuc agaugcucct t 21

<210> 2320

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2320

cuugaaucac aauauuuuct t 21

<210> 2321

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2321

guauccauaa acuugaauct t 21

<210> 2322

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2322
caaaugcuuc aguguaucct t 21
<210> 2323
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2323
uuguugcauc aaaugcuuct t 21
<210> 2324
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2324
uuuaauagag auuguugcat t 21

<210> 2325
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2325

auaacuuuua auagagauut t 21

<210> 2326

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2326

uuuuuuauca ggauaacuut t 21

<210> 2327

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2327

uaacuaaauu uuuuaucagt t 21

<210> 2328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2328

uggccugagg aguaacuaat t 21

<210> 2329

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2329

aaaugaacau ggccugaggt t 21

<210> 2330

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2330

uucucugagg auaaaugaat t 21

<210> 2331

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2331

uuggaauuua uucucugagt t 21

<210> 2332

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2332

cagaguuuug gaauuuauut t 21

<210> 2333

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2333

uauuguuaag auugcagagt t 21

<210> 2334

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2334

uuuugguugu auuguuaagt t 21

<210> 2335

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2335

caggcaauug uuuugguugt t 21

<210> 2336

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2336

uuuguccucc aggcaauugt t 21

<210> 2337

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2337

aagaaacugg guuuugucct t 21

<210> 2338

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2338

aauacacaua agaaacuggt t 21

<210> 2339

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2339

acaacuucca aauacacaut t 21

<210> 2340

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2340

augcuuugau acaacuucct t 21

<210> 2341

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2341

uugaaaaaug cuuugauact t 21

<210> 2342

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2342

uucuuuuuga uuuugaaaat t 21

<210> 2343

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2343

guuauuggca uucuuuuugt t 21

<210> 2344

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2344

auugucauag guuauuggct t 21

<210> 2345

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2345

agaaauccau ugucauaggt t 21

<210> 2346

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2346

augaaugaag agaaauccat t 21

<210> 2347

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2347

agguuugucu guaugaaugt t 21

<210> 2348

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2348

guauaaacag guuugucugt t 21

<210> 2349

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2349

acuggucugg aguauaaact t 21

<210> 2350

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2350

aacuuuuacu gacuggucut t 21

<210> 2351

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2351

auaaacucua acuuuuacut t 21

<210> 2352

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2352

cauucaacga auaaacucut t 21

<210> 2353

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2353

uucaagucgu cauucaacgt t 21

<210> 2354

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2354

ucuuuuggcu ggcuucaagt t 21

<210> 2355

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2355
caguuucucu uuuggcuggt t 21
<210> 2356
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2356
augaaaguua agacaguuut t 21
<210> 2357
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2357
uucaggaucu augaaaguut t 21
<210> 2358
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2358

ugauccuuca ggaucuaugt t 21

<210> 2359

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2359

ugucaacuuc ugauccuuct t 21

<210> 2360

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2360

aauuucuucu accaugucat t 21

<210> 2361

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2361

caauaugauc aauuucuuct t 21

<210> 2362

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2362

agauaauucc aauaugauct t 21

<210> 2363

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2363

caggaaaaga gauaauucct t 21

<210> 2364

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2364

cuugaaguca ggaaaagagt t 21

<210> 2365

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2365

uuagacggaa ucuugaagut t 21

<210> 2366

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2366

cauaucuagg auuagacggt t 21

<210> 2367

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2367

uccacauacc auaucuaggt t 21

<210> 2368

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2368

uuagccuuga ucguccacat t 21

<210> 2369

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2369

uuauauuuag ccuugaucgt t 21

<210> 2370

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2370

ugaaaagucc ucuuuauaut t 21

<210> 2371

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2371

caguuguuga aaaguccuct t 21

<210> 2372

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2372

aaauaugcgg uuccaguugt t 21

<210> 2373

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2373

uuuaacuuca aaauaugcgt t 21

<210> 2374

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2374

aagacauauu cuuuaacuut t 21

<210> 2375

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2375

aauguggcaa gacauauuct t 21

<210> 2376

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2376

uugagacaga aaaauguggt t 21

<210> 2377

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2377

ucuggcucga uugagacagt t 21

<210> 2378

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2378

uuauauucug gcucgauugt t 21

<210> 2379

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2379

aaccaaugaa auuauauuct t 21

<210> 2380

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2380

uaaaguucuu guaaccaaut t 21

<210> 2381

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2381

ucaaaauucu uaaaguucut t 21

<210> 2382

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2382

uauaguaauu ucaaaauuct t 21

<210> 2383

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2383

uugcuuuuau aguaauuuct t 21

<210> 2384

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2384

uauaaaaaua ucuugcuuut t 21

<210> 2385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2385

uacuuuauua uaaaaauaut t 21

<210> 2386

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2386

ucagccucag ugacuacuut t 21

<210> 2387

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2387

auaaacguca gccucagugt t 21

<210> 2388

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2388

uccaaaugug auauaaacgt t 21

<210> 2389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2389

uucucuuauu ccaaaugugt t 21

<210> 2390

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2390

uuuuaagucu ucucuuauut t 21

<210> 2391

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2391

uuuuugauca ucuuuuaagt t 21

<210> 2392

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2392

ucauuucuuu uugaucauct t 21

<210> 2393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2393

auugcuguuu gcaucauuut t 21

<210> 2394

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2394

uuguguuuug cauugcugut t 21

<210> 2395

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2395

uuuaucaaca uuguguuuut t 21

<210> 2396

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2396

auuccauuua ucaacauugt t 21

<210> 2397

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2397

augugacuug agcaauucct t 21

<210> 2398

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2398

aaucaaaugu gacuugagct t 21

<210> 2399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2399

ugcuguuuca gaaucaaaut t 21

<210> 2400

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2400

uucuuugacu gcuguuucat t 21

<210> 2401

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2401

guaguaugac aguucuuugt t 21

<210> 2402

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2402

ucuucuaaac uguaguaugt t 21

<210> 2403

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2403

guuuaaaucu ucuaaacugt t 21

<210> 2404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2404

uaaagguacu uguuguuuat t 21

<210> 2405

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2405

agcaauauaa agguacuugt t 21

<210> 2406

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2406

uaugacuguu acagcaauat t 21

<210> 2407

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2407

uguagacucu augacuguut t 21

<210> 2408

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2408

aaauccaccu guagacucut t 21

<210> 2409

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2409

cugccucuuc agaaaaucct t 21

<210> 2410

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2410

cagguauuuc ugccucuuct t 21

<210> 2411

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2411

uuugaugcca gguauuucut t 21

<210> 2412

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2412

gagaggacau auuugaugct t 21

<210> 2413

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2413

uuuguaggga gagaggacat t 21

<210> 2414

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2414

aggaguagca accaaauuct t 21

<210> 2415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2415

ucaggaaaag aggaguagct t 21

<210> 2416

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2416

ccaggcuuca ggaaaagagt t 21

<210> 2417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2417

ugggauaugg aaucccaggt t 21

<210> 2418

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2418

ugcaccuuga ugggauaugt t 21

<210> 2419

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2419

uuaaccugca ccuugauggt t 21

<210> 2420

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2420

caagcgaauc uuuaaccugt t 21

<210> 2421

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2421
uaccaacugg ucaagcgaat t 21
<210> 2422
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2422
gacuccuccu accaacuggt t 21
<210> 2423
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2423
guguuacugg gacuccucct t 21
<210> 2424
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2424

ugugcauuca guguuacugt t 21

<210> 2425

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2425

aucaauuguu ugugcauuct t 21

<210> 2426

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2426

uugguuuaca ucaauuguut t 21

<210> 2427

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2427

ucagaugucu cuugguuuat t 21

<210> 2428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2428

cuuggaucca agucagaugt t 21

<210> 2429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2429

uuacacuuuu gcuuggauct t 21

<210> 2430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2430

aacacguguu acacuuuugt t 21

<210> 2431

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2431

uccaucauca acacguguut t 21

<210> 2432

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2432

aaaggaagcu acuccaucat t 21

<210> 2433

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2433

uaagcacaaa ggaagcuact t 21

<210> 2434

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2434
uccagauggg agauuaagct t 21

<210> 2435
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2435
gcaccgucac uccagauggt t 21
<210> 2436
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2436
uuaaacucca gcaccgucat t 21
<210> 2437
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2437

uuugacauua aacuccagct t 21

<210> 2438

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2438

uggagcauca guuuugacat t 21

<210> 2439

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2439

cuggaagauc uggagcauct t 21

<210> 2440

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2440

uuuucuucug gaagaucugt t 21

<210> 2441

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2441

uucccuggcc ugauuuucut t 21

<210> 2442

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2442

ucgguaaccu ucccuggcct t 21

<210> 2443

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2443

uaugcuauug cucgguaact t 21

<210> 2444

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2444

ugagagauga guaugcuaut t 21

<210> 2445

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2445

uuuggcugag agaugaguat t 21

<210> 2446

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2446

auauaaaggu aacuuuggct t 21

<210> 2447

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2447

aguccaauca auauaaaggt t 21

<210> 2448

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2448

uaugguuauc aguccaauct t 21

<210> 2449

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2449

aaagccuuau gguuaucagt t 21

<210> 2450

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2450

ucucccacua gcaaagccut t 21

<210> 2451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2451

uauucagaug uucucccact t 21

<210> 2452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2452

uaacaauaau auucagaugt t 21

<210> 2453

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2453

uuuggggggua acaauaauat t 21

<210> 2454

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2454
caauauaugg gcuuuugggt t 21

<210> 2455
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2455
ucaauauaug ggcuuuuggt t 21
<210> 2456
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2456
gucaauauau gggcuuuugt t 21
<210> 2457
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2457

ugucaauaua ugggcuuuut t 21

<210> 2458

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2458

uugucaauau augggcuuut t 21

<210> 2459

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2459

uuugucaaua uaugggcuut t 21

<210> 2460

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2460

uuuugucaau auaugggcut t 21

<210> 2461

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2461

auuuugucaa uauaugggct t 21

<210> 2462

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2462

uauuuuguca auauaugggt t 21

<210> 2463

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2463

uuauuuuguc aauauauggt t 21

<210> 2464

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2464

guuauuuugu caauauaugt t 21

<210> 2465

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2465

aguuauuuug ucaauauaut t 21

<210> 2466

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2466

gaguuauuuu gucaauauat t 21

<210> 2467

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2467

ugaguuauuu ugucaauaut t 21

<210> 2468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2468

gugaguuauu uugucaauat t 21

<210> 2469

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2469

agugaguuau uuugucaaut t 21

<210> 2470

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2470

uagugaguua uuuugucaat t 21

<210> 2471

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2471

auagugaguu auuuugucat t 21

<210> 2472

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2472

uauagugagu uauuuuguct t 21

<210> 2473

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2473

aauuauagug aguuauuuut t 21

<210> 2474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2474

uaauuauagu gaguuauuut t 21

<210> 2475

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2475

guaauuauag ugaguuauut t 21

<210> 2476

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2476

aguaauuaua gugaguuaut t 21

<210> 2477

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2477

caaguaauua uagugaguut t 21

<210> 2478

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2478

ucaaguaauu auagugagut t 21

<210> 2479

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2479

aucaaguaau uauagugagt t 21

<210> 2480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2480

aaucaaguaa uuauagugat t 21

<210> 2481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2481

aaaaucaagu aauuauagut t 21

<210> 2482

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2482

uaaaaucaag uaauuauagt t 21

<210> 2483

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2483

auaaaaucaa guaauuauat t 21

<210> 2484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2484

gauaaaauca aguaauuaut t 21

<210> 2485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2485

ggauaaaauc aaguaauuat t 21

<210> 2486

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2486

uggauaaaau caaguaauut t 21

<210> 2487

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2487

uuggauaaaa ucaaguaaut t 21

<210> 2488

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2488

uaauuuugcc cuuggauaat t 21

<210> 2489

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2489

ccaaagugga uaauuuugct t 21

<210> 2490

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2490

ucucccucgu gccaaagugt t 21

<210> 2491

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2491

ucugaaaauu ucucccucgt t 21

<210> 2492

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2492

auaagaugca ucugaaaaut t 21

<210> 2493

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2493

uuauacuuug auaagaugct t 21

<210> 2494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2494

cuggaauguu uauacuuugt t 21

<210> 2495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2495

uguucugugu uacuggaaut t 21

<210> 2496

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2496

gaaggaacca uguucugugt t 21

<210> 2497

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2497

aagucgggau gaaggaacct t 21

<210> 2498

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2498

uaauagacca gaagucgggt t 21

<210> 2499

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2499

ugugacgaug uaauagacct t 21

<210> 2500

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2500

ucuguucucc ugugacgaut t 21

<210> 2501

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2501

ucugcugucu guucuccugt t 21

<210> 2502

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2502

ucagacacua auucugcugt t 21

<210> 2503

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2503

accagacuga aucagacact t 21

<210> 2504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2504

ucaauauuua accagacugt t 21

<210> 2505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2505

uuuuucuuca auauuuaact t 21

<210> 2506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2506

cugguugcca cauuuuucut t 21

<210> 2507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2507

ugaaccugga gcugguugct t 21

<210> 2508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2508

agacagauga accuggagct t 21

<210> 2509

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2509

ucugcaucag gagacagaut t 21

<210> 2510

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2510

gagaauaugc aucugcauct t 21

<210> 2511

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2511

uuuggccugg agaauaugct t 21

<210> 2512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2512

aagagacaca guuuggccut t 21

<210> 2513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2513

uugccauauu aagagacact t 21

<210> 2514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2514

auuccaguug ccauauuaat t 21

<210> 2515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2515

ccaggaaucc auuccaguut t 21

<210> 2516

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2516

ugcuaaugcc acccaggaat t 21

<210> 2517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2517

guccacugcu gcuaaugcct t 21

<210> 2518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2518

auacacagca cuguccacut t 21

<210> 2519

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2519

uuuggacucc auacacagct t 21

<210> 2520

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2520
uuuggcuccu cuuuggacut t 21
<210> 2521
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2521
agggcuuuuu ggcuccucut t 21
<210> 2522
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2522
aauacucuuu ccaagggcut t 21
<210> 2523
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2523

uaagaauuga aauacucuut t 21

<210> 2524

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2524

ucuucucuaa gaauugaaat t 21

<210> 2525

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2525

agcccagauc acucuucuct t 21

<210> 2526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2526

ugccccacag cccagaucat t 21

<210> 2527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2527

ugaggccacc accugcccct t 21

<210> 2528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2528

uuggcauugu ugaggccact t 21

<210> 2529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2529

gaacacauug gcauuguugt t 21

<210> 2530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2530

agcuaggugg aacacauugt t 21

<210> 2531

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2531

agguaagucc agcuaggugt t 21

<210> 2532

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2532

uuagugagga agguaaguct t 21

<210> 2533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2533

ucugcauuug cauuagugat t 21

<210> 2534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2534

uugggaguca ucugcauuut t 21

<210> 2535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2535

uucaucauuu ucuugggagt t 21

<210> 2536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2536

ugagaauuuc uuuacaaggt t 21

<210> 2537

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2537

ucuucuuggc cugagaauut t 21

<210> 2538

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2538

uuugcagcgu ucuucuuggt t 21

<210> 2539

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2539

ucuaucuucu uuugcagcgt t 21

<210> 2540

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2540

uauuucuucu aucuucuuut t 21

<210> 2541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2541

auauuuagca gcuauuucut t 21

<210> 2542

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2542

aauguuuaua uuuagcagct t 21

<210> 2543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2543

uuucuucacu acugaaugut t 21

<210> 2544

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2544

aacaacauuu cuucacuact t 21

<210> 2545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2545

cuccaucgua acaacauuut t 21

<210> 2546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2546

auuaacgcag gcuccaucgt t 21

<210> 2547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2547

gguuucauca uuauuaacgt t 21

<210> 2548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2548

ugcucacagg uuucaucaut t 21

<210> 2549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2549

ugcagcucgc ugcucacagt t 21

<210> 2550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2550

aacuaauccg ugcagcucgt t 21

<210> 2551

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2551

cuuggcccua aacuaaucct t 21

<210> 2552

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2552

cuuugaugca ucuuggccct t 21

<210> 2553

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2553

uucagugaaa gcuuugaugt t 21

<210> 2554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2554

cacaacauuc agugaaagct t 21

<210> 2555

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2555

cuugcgacga cacaacauut t 21

<210> 2556

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2556

acggagcugg cuugcgacgt t 21

<210> 2557

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2557

agagauauua gcacggagct t 21

<210> 2558

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2558

ucuuuaugag agauauuagt t 21

<210> 2559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2559

uucccaauug caugucuuut t 21

<210> 2560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2560

uguguagccu ucccaauugt t 21

<210> 2561

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2561

cagggucuuc auguguagct t 21

<210> 2562

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2562

ugguaacagg gucuucaugt t 21

<210> 2563

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2563

ucuggcuugc uuacugguat t 21

<210> 2564

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2564

uccgaauuuc uggcuugcut t 21

<210> 2565

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2565

aaaauaacuc cgaauuucut t 21

<210> 2566

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2566

agcuuucugg aaaauaacut t 21

<210> 2567

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2567

ucccacaacc agcuuucugt t 21

<210> 2568

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2568

aacaagauga acuucccact t 21

<210> 2569

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2569

ucuucuggga acaagaugat t 21

<210> 2570

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2570

ugcaacuguu uucuucuggt t 21

<210> 2571

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2571

guagggcaaa cugcaacugt t 21

<210> 2572

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2572

aaucagguag ggcaaacugt t 21

<210> 2573

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2573

aggugguuag agaaucaggt t 21

<210> 2574

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2574

cuugaauuuc ccagguggut t 21

<210> 2575

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2575

ugccaacgcc uugaauuuct t 21

<210> 2576

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2576

aguguuugaa augccaacgt t 21

<210> 2577

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2577

uauaccagug uuugaaaugt t 21

<210> 2578

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2578

guaucagcaa cacauauact t 21

<210> 2579

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2579

ugccuugaca guaucagcat t 21

<210> 2580

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2580

aacaccuuug ccuugacagt t 21

<210> 2581

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2581

aagacaucuu ugaacaccut t 21

<210> 2582

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2582

uuccaggaag acaucuuugt t 21

<210> 2583

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2583

uauauucauu uccaggaagt t 21

<210> 2584

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2584

aacagaauau gguauauuct t 21

<210> 2585

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2585

uccucguaca acagaauaut t 21

<210> 2586

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2586
auuggaucug uucuccucgt t 21
<210> 2587
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2587
cuuucaauug gaucuguuct t 21
<210> 2588
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2588
guuguaaaca guuccuuuct t 21
<210> 2589
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2589

uccuauaguu guaaacagut t 21

<210> 2590

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2590

ucccagaagu ccuauaguut t 21

<210> 2591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2591

aacacagaac ugcaucccat t 21

<210> 2592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2592

agacauuuua acacagaact t 21

<210> 2593

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2593

uccacagcag acauuuuaat t 21

<210> 2594

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2594

gugcagauuc ccuccacagt t 21

<210> 2595

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2595

uuuccgaagu gcagauucct t 21

<210> 2596

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2596

ucaaugacug ggcuuuccgt t 21

<210> 2597

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2597

ccugaugauc aaugacuggt t 21

<210> 2598

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2598

aggacuuugu gcccugaugt t 21

<210> 2599

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2599
auuuggagga cuuugugcct t 21

<210> 2600
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2600
uuucuggcgc acacauuugt t 21
<210> 2601
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2601
gcccucuacu uucuggcgct t 21
<210> 2602
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2602

acuggaggag cccucuacut t 21

<210> 2603

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2603

gucaccaagu gacuggaggt t 21

<210> 2604

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2604

agugaauguc accaagugat t 21

<210> 2605

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2605

agaggaagca cagugaaugt t 21

<210> 2606

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2606

guugugaagg ccaauuucct t 21

<210> 2607

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2607

aaaaauugau guugugaagt t 21

<210> 2608

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2608

aagucuccag ugaaaaauut t 21

<210> 2609

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2609

uuccaaacca agucuccagt t 21

<210> 2610

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2610

aagauuucuu uuccaaacct t 21

<210> 2611

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2611

uaauguuuuu acuaagauut t 21

<210> 2612

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2612

caccacucgu aauguuuuut t 21

<210> 2613

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2613

acaccuucug gcaccacuct t 21

<210> 2614

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2614

uucccuuuug acaccuucut t 21

<210> 2615

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2615

auagcuuucc cuuuugacat t 21

<210> 2616

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2616

aaaguaacac cagaauagct t 21

<210> 2617

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2617

cuaggaucca aaguaacact t 21

<210> 2618

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2618

auaaauaccc cuaggaucct t 21

<210> 2619

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2619
uaaugguacc auaaauacct t 21

<210> 2620
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2620
uuucgucugc uaaugguact t 21
<210> 2621
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2621
ugggaacucc uuucgucugt t 21
<210> 2622
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2622

auccuguaug ggaacuccut t 21

<210> 2623

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2623

ucuaagggua uccuguaugt t 21

<210> 2624

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2624

uuuggggacc aaaucuaagt t 21

<210> 2625

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2625

uugauuucug uuuuggggat t 21

<210> 2626

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2626

aaauccuuuu gauuucugut t 21

<210> 2627

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2627

uuuacacuca aaauccuuut t 21

<210> 2628

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2628

caagcagucc uuuuacacut t 21

<210> 2629

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2629

ucaccuacaa gcaguccuut t 21

<210> 2630

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2630

cagacaagau cucaccuact t 21

<210> 2631

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2631

uuagaacugc agacaagaut t 21

<210> 2632

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2632

ugccuuccug acuuagaact t 21

<210> 2633

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2633

uuaggauauu gaugccuuct t 21

<210> 2634

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2634

aggugggguua ggauauugat t 21

<210> 2635

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2635

acucccuuug gggagguggt t 21

<210> 2636

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2636

cucugcacuc ccuuuggggt t 21

<210> 2637

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2637

aucagcuccg ccucugcact t 21

<210> 2638

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2638

gacaacgcuc aucagcucct t 21

<210> 2639

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2639

auagaauacu gggacaacgt t 21

<210> 2640

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2640

gaaaaacaua gaauacuggt t 21

<210> 2641

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2641

uuuccaggua gugaaaaact t 21

<210> 2642

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2642

augauuuccu guuuccaggt t 21

<210> 2643

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2643

ucagaaugaa aaauguucct t 21

<210> 2644

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2644

caauuaaugg gucagaaugt t 21

<210> 2645

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2645

ucugcuuuuc aauuaauggt t 21

<210> 2646

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2646

uuucuucagu uucugcuuut t 21

<210> 2647

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2647

uuuaauuuuu ucuucaguut t 21

<210> 2648

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2648

ucccuucuuu uaauuuuuut t 21

<210> 2649

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2649

cauaaugcuc aacaucccut t 21

<210> 2650

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2650

ucuguaggac auaaugcuct t 21

<210> 2651

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2651

ucagcauuuc uguaggacat t 21

<210> 2652

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2652
uguaagagua gucagcauut t 21
<210> 2653
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2653
uccacacacu guaagaguat t 21
<210> 2654
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2654
uuccacccuu ccacacacut t 21

<210> 2655
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2655

agugcuagca cuuccaccct t 21

<210> 2656

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2656

cuguuaacca agugcuagct t 21

<210> 2657

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2657

aaagcaaaag cuguuaacct t 21

<210> 2658

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2658

uccaaguacu cuuaaagcat t 21

<210> 2659

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2659

uauuuacuug uccaaguact t 21

<210> 2660

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2660

cuacguauuu auuuacuugt t 21

<210> 2661

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2661

uucugcucua cguauuuaut t 21

<210> 2662

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2662

uugaauuuug guucugcuct t 21

<210> 2663

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2663

aagaauuaca aauugaauut t 21

<210> 2664

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2664

agccacaaua aagaauuact t 21

<210> 2665

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2665

auucucaacu agccacaaut t 21

<210> 2666

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2666

auugauaauu cucaacuagt t 21

<210> 2667

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2667

uccauuaucu aauugauaat t 21

<210> 2668

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2668

uuuccuugaa agauccauut t 21

<210> 2669

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2669

ugugaauuuu ccuugaaagt t 21

<210> 2670

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2670

uugguugaua cugugaauut t 21

<210> 2671

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2671

uaauuuuauu gguugauact t 21

<210> 2672

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2672

caagguaccc uguaauuuut t 21

<210> 2673

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2673

ucaacaggca agguacccut t 21

<210> 2674

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2674

uguucucucg ggcuucaact t 21

<210> 2675

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2675

auauaagcug uucucucggt t 21

<210> 2676

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2676

aaggcuguaa gauauaagct t 21

<210> 2677

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2677

ucacaguaaa ggcuguaagt t 21

<210> 2678

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2678

ucgaaagccu uucuaauuct t 21

<210> 2679

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2679

ggggcauaua ucgaaagcct t 21

<210> 2680

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2680

ucaccagggg gcauauauct t 21

<210> 2681

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2681

agcugugucg auuuucacct t 21

<210> 2682

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2682

uuuaauuaga gcugugucgt t 21

<210> 2683

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2683

ugucagcuuu aauuagagct t 21

<210> 2684

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2684

ucaagcagaa aguugucagt t 21

<210> 2685

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2685
uguauuuuca agcagaaagt t 21
<210> 2686
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2686
ugggcuggca guguauuuut t 21
<210> 2687
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2687
uguaaaggug cucugggcut t 21
<210> 2688
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2688

auggccaaug uaaaggugct t 21

<210> 2689

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2689

acgcagaaau ggccaaugut t 21

<210> 2690

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2690

agggaaagag cauacgcagt t 21

<210> 2691

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2691

uuuuaucucc cagggaaagt t 21

<210> 2692

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2692

ugugggugag uuuuaucuct t 21

<210> 2693

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2693

aacgaaacug ugggugagut t 21

<210> 2694

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2694

aaacaauuga acgaaacugt t 21

<210> 2695

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2695

uucaaagcug aaacaauugt t 21

<210> 2696

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2696

aaagcuucuc ucuucaaagt t 21

<210> 2697

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2697

uuuaaccaaa gcuucucuct t 21

<210> 2698

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2698

uggguggauu accuuuaact t 21

<210> 2699

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2699

aacgauaaau ggguggauut t 21

<210> 2700

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2700

uuuccaaaaa cgauaaaugt t 21

<210> 2701

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2701

ugaagauugu cuuuccaaat t 21

<210> 2702

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2702

ugucuuuaug cugaagauut t 21

<210> 2703

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2703

accaguguua gguacagagt t 21

<210> 2704

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2704

auacgugccg uaccagugut t 21

<210> 2705

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2705

uguuucuacc auacgugcct t 21

<210> 2706

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2706

auaggcaguu guuucuacct t 21

<210> 2707

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2707

aguaaagcau aggcaguugt t 21

<210> 2708

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2708

uucagacugg ugaguaaagt t 21

<210> 2709

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2709

auaucuuuca aguucagact t 21

<210> 2710

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2710

uaauuuauau cuuucaagut t 21

<210> 2711

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2711

uggguuaaca uaauuuauat t 21

<210> 2712

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2712

auuugaugac uggguuaact t 21

<210> 2713

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2713

ucugauagcc auuugaugat t 21

<210> 2714

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2714

uaccucugcu cuucugauat t 21

<210> 2715

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2715

aagccaccuc cauaccucut t 21

<210> 2716

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2716

guugaauaaa agccaccuct t 21

<210> 2717

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2717

uuguguccug gguugaauat t 21

<210> 2718

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2718

auggcauuga uuguguccut t 21

<210> 2719

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2719

cccucaaugg cauugauugt t 21

<210> 2720

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2720

uuccgucagg cccucaaugt t 21

<210> 2721

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2721

ccaggaguga auauuccgut t 21

<210> 2722

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2722

uuguuuaacc aggagugaat t 21

<210> 2723

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2723

caagcggagu uguuuaacct t 21

<210> 2724

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2724

gauguccaua cucaagcggt t 21

<210> 2725

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2725

guaagaaaca ucgaugucct t 21

<210> 2726

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2726

augcuuguaa gaaacaucgt t 21

<210> 2727

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2727

uaaggcaccu uuaugcuugt t 21

<210> 2728

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2728

uuauaauuau guaaggcact t 21

<210> 2729

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2729

ugucauuuua uaauuaugut t 21

<210> 2730

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2730

aauucuuguc ugucauuuut t 21

<210> 2731

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2731

ccucccaagg aaauucuugt t 21

<210> 2732

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2732

cucuacuggc cucccaaggt t 21

<210> 2733

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2733

auugagaagc accucuacut t 21

<210> 2734

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2734

ugaggucauc auugagaagt t 21

<210> 2735

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2735

uguacugaca augaggucat t 21

<210> 2736

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2736

ugccaaaucc uguacugact t 21

<210> 2737

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2737

caagccacug ccaaauccut t 21

<210> 2738

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2738

auguacugua gccaagccat t 21

<210> 2739

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2739

uuguuacaug uacuguagct t 21

<210> 2740

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2740

uuugugaacu acaguuguut t 21

<210> 2741

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2741

uacugguuuu gugaacuact t 21

<210> 2742

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2742

uccucagagg uacugguuut t 21

<210> 2743

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2743

aaagcugcaa acuuccucat t 21

<210> 2744

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2744

uuuucaaaua aaagcugcat t 21

<210> 2745

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2745

ugaguaucga uuuucaaaut t 21

<210> 2746

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2746

uucaauaucc ugaguaucgt t 21

<210> 2747

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2747

gugggaugcu ucaauaucct t 21

<210> 2748

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2748

cucuguagug ggaugcuuct t 21

<210> 2749

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2749

uuuccguagc cucuguagut t 21

<210> 2750

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2750

uuuguaauca gaguuuccgt t 21

<210> 2751

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2751
uacuaugcgu uuguaaucat t 21
<210> 2752
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2752
cuggcacaug cuacuaugct t 21
<210> 2753
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2753
gcuuguagcu ggcacaugct t 21
<210> 2754
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2754

uucccugcug ggcuuguagt t 21

<210> 2755

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2755

ugaugauucu ucccugcugt t 21

<210> 2756

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2756

aggauccaga ugaugauuct t 21

<210> 2757

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2757

aucaccgcau gagaggauct t 21

<210> 2758

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2758

auguccauca ccgcaugagt t 21

<210> 2759

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2759

aggcaaggag auguccauct t 21

<210> 2760

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2760

acugauucca guaggcaagt t 21

<210> 2761

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2761

ucuucauuug cacugauuct t 21

<210> 2762

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2762

uuuuaagucu ucuucauuut t 21

<210> 2763

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2763

caagggcuuu uaagucuuct t 21

<210> 2764

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2764

auccaccccu uccacaaggt t 21

<210> 2765

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2765

auaguugauc cacccuuct t 21

<210> 2766

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2766

uaaucaguga auaguugaut t 21

<210> 2767

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2767

uuugauuugg uaaucagugt t 21

<210> 2768

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2768

uaacaugucc aucuuugaut t 21

<210> 2769

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2769

guugcagaau aacaugucct t 21

<210> 2770

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2770

aaucgaauuc aguugcagat t 21

<210> 2771

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2771

acuggaggga aucgaauuct t 21

<210> 2772

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2772

aaaggaaauc acuggagggt t 21

<210> 2773

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2773

aucguacaca aaggaaauct t 21

<210> 2774

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2774

caaauauccg gaaucguact t 21

<210> 2775

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2775

caaagaguuc aaauauccgt t 21

<210> 2776

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2776

aaacccaacu ucaaagagut t 21

<210> 2777

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2777

aggacugaga aacccaacut t 21

<210> 2778

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2778

aaaguggcag gacugagaat t 21

<210> 2779

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2779

uucguacacu gugaaagugt t 21

<210> 2780

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2780

gugguauucg uacacugugt t 21

<210> 2781

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2781

uguuuaucug gucuguggut t 21

<210> 2782

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2782

ugguacacug uuuaucuggt t 21

<210> 2783

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2783

uauaaaacau gguacacugt t 21

<210> 2784

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2784
auuggaagug cuauaaaact t 21

<210> 2785
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2785
ugaauuuuga uauuggaagt t 21
<210> 2786
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2786
agacuuucug aauuuugaut t 21
<210> 2787
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2787

ggcuccuuca cagacuuuct t 21

<210> 2788

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2788

acuugcacgc ggcuccuuct t 21

<210> 2789

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2789

gcuucuacac acuugcacgt t 21

<210> 2790

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2790

gcccacaauc agcuucuact t 21

<210> 2791

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2791

ugcauuugcc cacaaucagt t 21

<210> 2792

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2792

caauucuucc ugcauuugct t 21

<210> 2793

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2793

uugucagauc caauucuuct t 21

<210> 2794

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2794

ucucugcaga gauugucagt t 21

<210> 2795

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2795

uuuguuuucu ugucucugct t 21

<210> 2796

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2796

caugcuguuu guuuucuugt t 21

<210> 2797

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2797

ucucugguuu acaugcugut t 21

<210> 2798

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2798

aagcauaugc aaucucuggt t 21

<210> 2799

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2799

uaacuuuaua agcauaugct t 21

<210> 2800

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2800

ugugaugcua acuuuauaat t 21

<210> 2801

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2801

uacagugaug gaugugaugt t 21

<210> 2802

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2802

aaaacauuuu cuacagugat t 21

<210> 2803

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2803

cuugacaaaa acauuuucut t 21

<210> 2804

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2804

uugccuugua cuugacaaat t 21

<210> 2805

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2805

auauccagaa ggguugccut t 21

<210> 2806

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2806

uuuguagaua uccagaaggt t 21

<210> 2807

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2807

uuccccaguu uuguagauat t 21

<210> 2808

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2808

ucagcaacag cuuccccagt t 21

<210> 2809

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2809

gagucuuucu cagcaacagt t 21

<210> 2810

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2810

ugaagguaau cucagaguct t 21

<210> 2811

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2811

uuuuaaugaa gguaaucuct t 21

<210> 2812

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2812

uacagguuac cuuuuuaaut t 21

<210> 2813

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2813

ucagcguuag uacagguuat t 21

<210> 2814

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2814

uuuaccagcu cagcguuagt t 21

<210> 2815

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2815

guacugucuu ccuuuuacct t 21

<210> 2816

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2816

auaauuaagu acugucuuct t 21

<210> 2817

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2817

uucuuuaccc auaauuaagt t 21

<210> 2818

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2818

uaucuggagg gcuucuuuat t 21

<210> 2819

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2819

auuguauuuu aucuggaggt t 21

<210> 2820

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2820

ugaaacugaa auuguauuut t 21

<210> 2821

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2821

guagauguac cugaaacugt t 21

<210> 2822

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2822

ucuaaagggu agauguacct t 21

<210> 2823

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2823

aggucaagga aucuaaaggt t 21

<210> 2824

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2824

uauucaaucc aggucaaggt t 21

<210> 2825

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2825

cuaggccagu auucaaucct t 21

<210> 2826

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2826

uguugugucu cuaggccagt t 21

<210> 2827

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2827

gaugaacaug uugugucuct t 21

<210> 2828

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2828

aaugcuugac acgaugaact t 21

<210> 2829

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2829

uuagcuaaaa augcuugact t 21

<210> 2830

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2830

aaauucaucu aaauuagcut t 21

<210> 2831

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2831

aucuucggca aauucaucut t 21

<210> 2832

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2832

uuuaaaaaga uaucuucggt t 21

<210> 2833

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2833

uuagcaucca uuuaaaaagt t 21

<210> 2834

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2834

uucaggaauu uuagcaucct t 21

<210> 2835

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2835

cugaacuuca ggaauuuuat t 21

<210> 2836

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2836

aacuguaugc agcugaacut t 21

<210> 2837

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2837

auaagugcaa acuguaugct t 21

<210> 2838

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2838

acaacaggag uccauaagut t 21

<210> 2839

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2839

acuucaacaa caggagucct t 21

<210> 2840

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2840

aaaaaaacga acuucaacat t 21

<210> 2841

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2841

aaaagaagaa aacaaaaaat t 21

<210> 2842

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2842

aauguuuaaa aaaagaagat t 21

<210> 2843

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2843

agcuaugaau guuuaaaaat t 21

<210> 2844

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2844

uacaaauaag accagcuaut t 21

<210> 2845

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2845

ugagcuuuac aaauaagact t 21

<210> 2846

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2846

ucuaaguaaa gugagcuuut t 21

<210> 2847

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2847

agugccacua auucuaagut t 21

<210> 2848

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2848

aauaaaagca agugccacut t 21

<210> 2849

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2849

aucauucucu aauaaaagct t 21

<210> 2850

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2850
agcauuugaa aucauucuct t 21
<210> 2851
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 2851
aaaguuacag cauuugaaat t 21
<210> 2852
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2852
uguuauuuca gaaaguuact t 21
<210> 2853
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2853

uccaaggcca uguuauuuct t 21

<210> 2854

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2854

gucuucaugc ccuccaaggt t 21

<210> 2855

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2855

guaucugucu ucaugcccut t 21

<210> 2856

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2856

auaaccuugg aggaguauct t 21

<210> 2857

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2857

uguccaauaa ccuuggaggt t 21

<210> 2858

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2858

uuuauuguuu ccggugucct t 21

<210> 2859

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2859

uguuccaauu uauuguuuct t 21

<210> 2860

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2860

uuugaggagg uguuccaaut t 21

<210> 2861

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2861

ugagugguag guuugaggat t 21

<210> 2862

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2862

aaacauuccu gagugguagt t 21

<210> 2863

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2863

uucggcccca gcaaacauut t 21

<210> 2864

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2864

uguucuuucg gccccagcat t 21

<210> 2865

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2865

uuucaaugga cuguucuuut t 21

<210> 2866

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2866

guaauacucc cuuucaaugt t 21

<210> 2867

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2867

cauguuuuug uaauacucct t 21

<210> 2868

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2868

caagcaaagg ccauguuuut t 21

<210> 2869

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2869

uuuucuuuca agcaaaggct t 21

<210> 2870

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2870

uuccuuggua uuuucuuuct t 21

<210> 2871

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2871

ucaguuuccu guuccuuggt t 21

<210> 2872

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2872

caggcuuuaa ugaucaguut t 21

<210> 2873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2873

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2874

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2875

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2875

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2876

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2876

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2877

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2877

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2878

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2878

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2879

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2879

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2880

<211> 21

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2880

aagcaagaua uuuuuataau a 21

<210> 2881

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2881
aagcaagaua uuuuuataau a 21
<210> 2882
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2882
aagcaagaua uuuuuataau a 21
<210> 2883
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2883
aagcaagaua uuuuuauaau a 21
<210> 2884
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2884
aagcaagaua uuuuuauaau a 21
<210> 2885
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2885

aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2886

uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 2887

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2887

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2888

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2888

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2889

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2889

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2890

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2890

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2891

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2891

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2892

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2892

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2893

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2893

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2894

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2894

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2895

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2895

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2896

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2896

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2897

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2897

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2898

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2898

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2899

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2899

uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25