(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년01월25일
(11) 등록번호 10-2354558
(24) 등록일자 2022년01월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/713 (2006.01) *C07H 21/02* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/713 (2013.01)
C07H 21/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7029029(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년10월20일
심사청구일자 2019년11월01일
(85) 번역문제출일자 2019년10월02일
(65) 공개번호 10-2019-0116553
(43) 공개일자 2019년10월14일
(62) 원출원 특허 10-2018-7004090
원출원일자(국제) 2009년10월20일
심사청구일자 2018년03월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/061381
(87) 국제공개번호 WO 2010/048228
국제공개일자 2010년04월29일
(30) 우선권주장
61/106,956 2008년10월20일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR101624869 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
(72) 발명자
사 다이나 웬-이
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드 내
힝클 그레고리
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

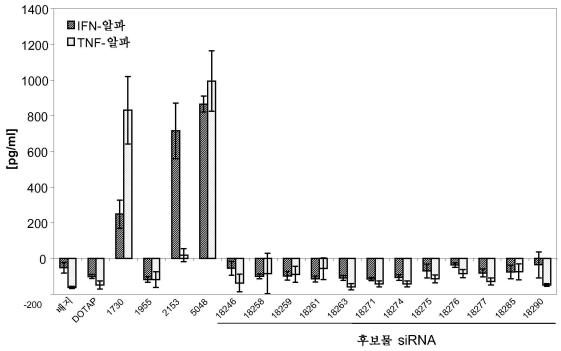
전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 강덕희

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

(57) 요 약

본 발명은 트랜스티레틴(TTR) 유전자를 표적화하는 이본쇄 리보핵산(dsRNA), 및 TTR의 발현을 억제하기 위해 dsRNA를 사용하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)

(72) 발명자
알바레즈 린
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드 내
밀스테인 스튜어트
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드 내
천 칭민
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장
61/115,738 2008년11월18일 미국(US)
61/156,670 2009년03월02일 미국(US)
61/185,545 2009년06월09일 미국(US)
61/242,783 2009년09월15일 미국(US)
61/244,794 2009년09월22일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이본쇄 리보핵산(dsRNA)으로서, 상기 dsRNA는 센스 쇄 및 안티센스 쇄를 포함하고,

(a) 상기 안티센스 쇄는 AAuACcACCUCUGcAUGCUdTdT (서열번호 936)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 센스 쇄는 AGcAuGcAGAGGuGGuAuudTdT (서열번호 935)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나;

(b) 상기 안티센스 쇄는 UGAAuACcACCUCUGcAUGdTdT (서열번호 938)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 센스 쇄는 cAuGcAGAGGuGGuAuucAdTdT (서열번호 937)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나;

(c) 상기 안티센스 쇄는 GUGAAuACcACCUCUGcAUdTdT (서열번호 940)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 센스 쇄는 AuGcAGAGGuGGuAuucAcdTdT (서열번호 939)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고;

상기 뉴클레오타이드 서열에서, c는 2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트이고, u는 2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트이고, dT는 2'데옥시티미딘-3'포스페이트인, 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이본쇄 리보핵산(dsRNA).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 dsRNA가 리간드에 접합되는 것인, dsRNA.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 dsRNA가 지질 제형으로 제형화되는 것인, dsRNA.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 dsRNA가 지질 나노입자 (LNP) 제형으로 제형화되는 것인, dsRNA.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 LNP 제형이 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일-4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3)을 포함하는 것인, dsRNA.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 LNP 제형이 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일-4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 콜레스테롤, 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-디미리스토일 글리세롤(DMG)을 포함하는 것인, dsRNA.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 LNP 제형이 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일-4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3)/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG을 50/10/38.5/1.5 몰%의 비로 포함하는 것인, dsRNA.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 따르는 dsRNA를 함유하는 시험관내 세포.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 따르는 dsRNA 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 트랜스티레틴 아밀로이드증을 치

료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 10

세포 내에서 TTR 발현을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은

(a) 상기 세포를, 제1항 또는 제2항의 dsRNA와 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 단계 (a)에서 생산된 세포를 TTR 유전자의 mRNA 전사체를 분해시키기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 상기 세포 내에서 상기 TTR 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하며,

단, 사람 또는 동물 신체의 치료 방법은 배제되는, 세포 내에서 TTR 발현을 억제하는 방법.

청구항 11

사람에서 트랜스티레틴 아밀로이드증의 치료 방법에 사용하기 위한 제1항 또는 제2항에 따르는 dsRNA.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 트랜스티레틴 아밀로이드증이 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근병증(FAC), 연수막/CNS(중추 신경계) 아밀로이드증, 노인성 전신아밀로이드증(SSA) 및 노인성 심장 아밀로이드증(SCA)로 이루어진 군으로부터 부터 선택되는 것인, dsRNA.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 트랜스티레틴 아밀로이드증이 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP)인, dsRNA.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 dsRNA가 사람에게 0.01, 0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 2.5 또는 5.0 mg/kg으로 투여되는 것인, dsRNA.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 dsRNA가 사람에게 0.1 내지 1 mg/kg으로 투여되는 것인, dsRNA.

청구항 16

제11항에 있어서, TTR 아밀로이드증을 치료하기 위한 다른 약제, 다른 치료방법, 또는 이 둘 모두와 병용되는 것인, dsRNA.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 다른 약제, 다른 치료방법, 또는 이 둘 모두가 이뇨제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 투석 및 간 이식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, dsRNA.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 dsRNA가 사람에게 1주 이하, 2주 이하, 3주 이하 또는 4주 이하의 간격으로 투여되는 것인, dsRNA.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 dsRNA가 정맥내로 또는 정맥내 주입으로 투여되는 것인, dsRNA.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 트랜스티레틴(transthyretin: TTR) 유전자를 표적화하는 이본쇄 리보핵산(dsRNA), 및 TTR의 발현을 억제하기 위해 dsRNA를 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0003] 본원은 2008년 10월 20일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/106,956호; 2008년 11월 18일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/115,738호; 2009년 3월 2일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/156,670호; 2009년 6월 9일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/185,545호; 2009년 9월 15일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/242,783호; 및 2009년 9월 22일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/244,794호에 대해 우선권을 주장하며, 이들 모두는 모든 목적을 위해 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0004] 서열 목록에 대한 참조

[0005] 본원은 _____ 바이트의 크기로, 2009년 _____자로 생성한 _____.txt라는 명칭의 텍스트 파일로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. 당해 서열 목록은 참조로 인용된다.

배 경 기 술

[0006] 트랜스티레틴(TTR)은 분비되는 갑상선 호르몬-결합 단백질이다. TTR은 레티놀 결합 단백질(RBP)/비타민 A, 및 혈장과 뇌척수액 속의 혈청 티록신(T4)에 결합하여 이를 수송한다.

[0007] 정상-서열 TTR 및 변이체-서열 TTR은 둘다 아밀로이드증을 유발한다. 정상-서열 TTR은 노인인 사람들에서 심장 아밀로이드증(cardiac amyloidosis)을 유발하며 노인성 전신아밀로이드증(senile systemic amyloidosis: SSA)[또한 노인성 심장 아밀로이드증(senile cardiac amyloidosis: SCA)으로 명명됨]으로 명명된다. SSA는 흔히 많은 다른 기관에서 현미경적 침착물을 동반한다. TTR 돌연변이는 TTR 아밀로이드 형성의 공정을 가속화하며 임상적으로 중요한 TTR 아밀로이드증[또한 ATTR(아밀로이드증-트랜스티레틴 유형)으로 명명됨]의 발전에 대한 가장 중요한 위험 인자이다. 85개 이상의 아밀로이드생성 TTR 변이체가 전신계적 가족성 아밀로이드증을 유발하는 것으로 공지되어 있다. 발현의 다른 중요한 부위는 맥락막층, 망막 및 췌장을 포함한다.

[0008] TTR 아밀로이드증은 다양한 형태로 나타난다. 말초 신경계가 보다 우세하게 영향을 받는 경우, 질병은 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP)으로 명명된다. 심장이 주로 포함되나 신경계가 포함되지 않는 경우, 당해 질병은 가족성 아밀로이드 심근병증(FAC)으로 명명된다. TTR 아밀로이드증의 3번째 주요 유형은 연수막/CNS(중추신경계) 아밀로이드증으로 명명된다.

[0009] 이본쇄 RNA 분자(dsRNA)가 RNA 간섭(RNAi)으로 공지된 고도로 보존된 조절 메카니즘에서 유전자 발현을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 제WO 99/32619호(Fire et al.)는, 길이가 적어도 25개 뉴클레오타이드인 dsRNA를 사용하여 씨. 엘레간스(*C. elegans*)에서 유전자의 발현을 억제함을 기재하였다. dsRNA는 또한 식물(참조: 예를 들면, 제WO 99/53050호, Waterhouse et al.; 및 제WO 99/61631호, Heifetz et al.), 드로소필라(*Drosophila*)[참조: 예를 들면, Yang, D., et al., Curr. Biol. (2000) 10:1191-1200], 및 포유동물(참조: WO 00/44895, Limmer; 및 제DE 101 00 586.5호, Kreutzer et al.)을 포함하는 다른 유기체에서 표적 RNA를 분해하는 것으로 밝혀졌다.

[0010] 미국 특허원 제20070207974호는 작용성 및 초작용성 siRNA를 기술하고 있다. 미국 특허원 제20090082300호는 TTR에 대해 지시된 안티센스 분자를 기술하고 있다. 미국 특허원 7,250,496은 TTR에 대해 지시된 마이크로RNA를 기술하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 하나의 양태에서, 본 발명은 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이본쇄 리보핵산(dsRNA)을 제공하며, 여기서, 상기 dsRNA는 센스 쇄 및 안티센스 쇄를 포함하고, 상기 안티센스 쇄는 트랜스티레틴(TTR)을 암호화하는 mRNA의 부분에 상보성인 영역을 포함하고, 상기 상보성 영역은 길이가 30개 뉴클레오타이드 미만이고, 상기 안티센스 쇄는 서열번호 170, 서열번호 450, 서열번호 730 또는 서열번호 1010의 15개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함한다. 관련 양태에서, 센스 쇄는 서열번호 169, 서열번호 449, 서열번호 729, 또는 서열번호 1009의 15개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함한다. 또 다른 관련 양태에서, 센스 쇄는 서열번호 449로 이루어지고 안티센스 쇄는 서열번호 450으로 이루어진다. 또 다른 관련 양태에서, 센스 쇄는 서열번호 729로 이루어지고 안티센스 쇄는 서열번호 730으로 이루어진다. 또 다른 관련 양태에서, 센스 쇄는 서열번호 1009로 이루어지고 안티센스 쇄는 서열번호 1010으로 이루어진다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 7 및 16으로부터 선택된 센스 쇄 및 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 7 및 16으로부터 선택된 안티센스 쇄를 포함한다.

[0012] 특정 양태에서, 트랜스티레틴을 암호화하는 dsRNA의 안티센스 쇄와 트랜스티레틴을 암호화하는 mRNA 사이의 상보성 영역은, 길이가 19개 뉴클레오타이드이다. 다른 양태에서, 상보성 영역은 서열번호 169로 이루어진다. 다른 양태에서, dsRNA의 각각의 쇄는, 길이가 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24 뉴클레오타이드이다. 또 다른 양태에서, 각각의 쇄는, 길이가 21개 뉴클레오타이드이다.

[0013] 특정 양태에서, 트랜스티레틴의 발현을 억제하기 위한 dsRNA는 서열번호 1331의 637번 위치에서의 아데닌 뉴클레오타이드와 서열번호 1331의 638번 위치의 구아닌 뉴클레오타이드 사이에서 TTR mRNA를 절단하지 않는다. 다른 양태에서, dsRNA는 서열번호 1331의 636번 위치에서의 구아닌 뉴클레오타이드와 서열번호 1331의 637번 위치에서의 아데닌 뉴클레오타이드 사이에서 TTR mRNA를 절단한다. 특정 양태에서, dsRNA는 서열번호 1331의 628번 위치의 구아닌 뉴클레오타이드와 서열번호 1331의 646번 위치에서의 우라실 뉴클레오타이드 사이에서 TTR mRNA에 어닐링한다.

[0014] 또 다른 관련 양태에서, 본 발명은 트랜스티레틴의 발현을 억제하기 위한 위에서 기술한 바와 같은 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA를 제공한다. 관련 양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드들)은 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 5'-포스포로티오에이트 그룹을 포함하는 뉴클레오타이드, 및 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드 그룹에 연결된 말단 뉴클레오타이드로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 다른 관련 양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 고정된(locked) 뉴클레오타이드, 무염기(abasic) 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 및 뉴클레오타이드를 포함하는 비-천연 염기의 그룹 중에서 선택된다. 특정 양태에서, dsRNA는 적어도 하나의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0015] 다른 양태에서, 트랜스티레틴의 발현을 억제하기 위한 위에서 기술한 바와 같은 dsRNA는 리간드에 접합되거나, 지질 제형으로 제형화된다. 특정 양태에서, 지질 제형은 LNP 제형, LNP01 제형, XTC-SNALP 제형, 또는 SNALP 제형일 수 있다. 관련 양태에서, XTC-SNALP 제형은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)을 57.1/7.1/34.4/1.4의 비의 XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA로 사용하여 지질:siRNA 비가 약 7이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 센스 쇄는 서열번호 1009로 이루어지고 안티센스 쇄는 서열번호 1010으로 이루어지며, dsRNA는 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)을 57.1/7.1/34.4/1.4의 비의 XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA로 사용하여 지질:siRNA 비가 약 7인 XTC-SNALP 제형으로 제형화된다. 달리는, 위에서 기술된 것들과 같은 dsRNA는 XTC/DSPC/Chol/PEG_{2000}-C14를 50/10/38.5/1.5 몰%의 비로 사용하여 지질:siRNA 비가 약 11:1인 LNP09 제형으로 제형화될 수 있다. 다른 변형에서, dsRNA는 MC3/DSPC/Chol/PEG_{2000}-C14를 50/10/38.5/1.5 몰%의 비로 사용하여 지질:siRNA의 비가 약 11:1인 LNP11 제형으로 제형화된다. 또 다른 양태에서, dsRNA는 LNP09 제형 또는 LNP11 제형으로 제형화되어 PBS 대조군 그룹에 비해 TTR mRNA 수준을 0.3mg/kg의 투여량에서 약 85 내지 90%로 감소시킨다. 또 다른 양태에서, dsRNA는 LNP09 제형 또는 LNP11 제형으로 제형화되어 TTR mRNA 수준을 PBS 대조군 그룹과 비교하여, 0.1 mg/kg의 투여량에서 약 50% 감소시킨다. 또 다른 양태에서, dsRNA는 LNP09 제형 또는 LNP11 제형으로 제형화되며 TTR 단백질 수준을 웨스턴 블롯에 의해 측정한 것으로 PBS 대조군 그룹에 대하여 투여량-의존적 방식으로 감소시킨다. 또 다른 양태에서, dsRNA는 DlinDMA를

57.1/7.1/34.4/1.4의 비의 DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG2000-cDMA로 사용하여 지질:siRNA 비가 약 7인 SNALP 제형으로 제형화된다.

[0016] 특정 양태에서, 본 발명은 트랜스티레틴의 발현을 억제하기 위한, 위에서 기술한 것들과 같은 dsRNA를 제공하며, 여기서, 세포에 dsRNA를 투여하면 실시간 PCR 검정으로 측정한 TTR mRNA 발현을 약 95% 억제하며, 여기서, 세포는 HepG2 세포 또는 Hep3B 세포이고, 여기서, dsRNA의 농도는 10nM이다. 관련 양태에서, 세포에 dsRNA를 투여하면 측쇄 DNA 검정으로 측정한 TTR mRNA 발현을 약 74% 억제하며, 여기서, 세포는 HepG2 세포 또는 Hep3B 세포이고, 여기서, dsRNA의 농도는 10nM이다. 다른 관련 양태에서, dsRNA는, HepG2 세포에서 IC50 값이 10pM 미만이고, 여기서, dsRNA의 농도는 10nM이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는, ED50 값이 약 1 mg/kg이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 투여는 TTR mRNA를 사이노몰거스 원숭이 간에서 약 80%까지 감소시키며, 여기서, dsRNA의 농도는 3 mg/kg이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 투여는 IFN-알파 및 TNF-알파 ELISA 검정에 의해 측정한 바에 의하면 사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 면역자극 활성을 생성하지 않는다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 투여는 간 TTR mRNA 수준을 약 97% 감소시키거나 또는 혈청 TTR 단백질 수준을 약 90% 감소시키며, 여기서 dsRNA의 농도는 6 mg/kg이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 투여는 간 TTR mRNA 수준 및/또는 혈청 TTR 단백질 수준을 22일까지 감소시키며, 여기서 dsRNA의 농도는 6 mg/kg 또는 3 mg/kg이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 이를 필요로 하는 대상체에게 1 mg/kg 또는 3 mg/kg으로 투여하는 경우, 치료 후 14일까지 혈청 TTR 단백질 수준을 억제한다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 실시간 PCR로 측정한 바에 의하면 0.1nM의 농도에서 Hep3B 세포에서 TTR 발현을 98.9%까지 감소시킨다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 실시간 PCR로 측정한 바에 의하면 10nM의 농도에서 Hep3B 세포에서 TTR 발현을 99.4%까지 감소시킨다.

[0017] 다른 양태에서, 본 발명은 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이본쇄 리보핵산(dsRNA)을 제공하며, 여기서, dsRNA는 센스 쇄 및, 트랜스티레틴(TTR)을 암호화하는 mRNA의 부분에 상보성인 영역을 포함하는 안티센스 쇄를 포함하며, 여기서, 상기 상보성 영역은, 길이가 30개 미만의 뉴클레오타이드이고 여기서, dsRNA는 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 7 및 16 중에서 선택된 센스 쇄, 및 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 7 및 16 중에서 선택된 안티센스 쇄를 포함한다.

[0018] 다른 양태에서, 본 발명은 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이본쇄 리보핵산(dsRNA)를 제공하며, 여기서, 당해 dsRNA는 서열번호 1331의 618 내지 648번 뉴클레오타이드의 15 내지 30개 뉴클레오타이드에 대해 상보성인 영역을 포함하는 안티센스 쇄를 포함하며, 여기서 상기 안티센스 쇄는 서열번호 1331의 628번 위치에서 구아닌과 염기쌍을 이룬다.

[0019] 특정 양태에서, 본 발명은 상기 [발명의 내용] 부분에서 기술한 임의의 dsRNA를 함유하는 세포를 제공한다. 특정의 다른 양태에서, 본 발명은 상기 [발명의 내용] 부분에서 기술한 임의의 dsRNA중 적어도 하나의 쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 특정 양태에서, 벡터는 세포내에 있다.

[0020] 다른 양태에서, 본 발명은 상기 [발명의 내용] 부분에서 기술한 dsRNA 중 어느 것을 포함하는 TTR 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 제공한다. 관련 양태에서, 본 발명은 dsRNA 및 SNALP 제형을 포함하는 TTR 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물을 제공하며, 여기서 dsRNA는, 길이가 30개 미만의 뉴클레오타이드이고 서열번호 170, 서열번호 450, 서열번호 730, 또는 서열번호 1010의 15개 이상의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 쇄를 포함하고, 여기서 SNALP 제형은 DlinDMA, DPPC, 콜레스테롤 및 PEG2000-cDMA를 각각 57.1/7.1/34.4/1.4의 비로 포함한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 (a) 세포를 상기 [발명의 내용]에서 기술한 dsRNA 중 어느 것과 접촉시키는 단계; 및 (b) TTR 유전자의 mRNA 전사의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 (a) 단계에서 생산된 세포를 유지시킴으로써 세포내에서 TTR 유전자의 발현을 억제함을 포함하여, 세포내에서 TTR 발현을 억제하는 방법을 제공한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 TTR 발현에 의해 매개되는 질환의 치료가 요구되는 사람에게 치료학적 유효량의 상기 [발명의 내용]에서 기술한 dsRNA 중의 어느 하나를 투여함을 포함하여, TTR 발현에 의해 매개된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 관련 양태에서, dsRNA는 사람에게 약 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 또는 5.0 mg/kg으로 투여된다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 사람에게 약 1.0 mg/kg으로 투여된다. 또 다른 관련된 양태에서, 치료받는 사람은 트랜스티레틴 아밀로이드증 및/또는 간 질환을 가지고 있다. 관련 양태에서, 사람에게 추가로 간 이식이 제공된다. 또 다른 양태에서, dsRNA의 투여는 사람 간에서 TTR mRNA를 약 80%까지 감소시키며, 여기서, dsRNA의 농도는 3 mg/kg이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 투여는 IFN-알파 및 TNF-알파 ELISA 검정에서 측정한 바에 의하면 사람에서 면역자극 활성을 일으키지 않는다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 투

여는 간 TTR mRNA 수준을 약 97%까지 감소시키거나 또는 혈청 TTR 단백질 수준을 약 90%까지 감소시키며, 여기서, dsRNA의 농도는 6 mg/kg이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA의 투여는 간 TTR mRNA 수준 및/또는 혈청 TTR 단백질 수준을 22일까지 감소시키며, 여기서, dsRNA의 농도는 6 mg/kg 또는 3 mg/kg이다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 XTC/DSPC/Chol/PEG2000-C14을 50/10/38.5/1.5 몰%의 비로 사용하여 지질:siRNA의 비가 약 11:1인 LNP09 제형으로 제형화된다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 MC3/DSPC/Chol/PEG2000-C14를 50/10/38.5/1.5 몰%의 비로 사용하여 지질:siRNA 비가 약 11:1인 LNP11 제형으로 제형화된다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 LNP09 제형 또는 LNP11 제형으로 제형화되며 TTR mRNA 수준을 PBC 대조군 그룹에 대해 0.3mg/kg의 투여량에서 약 85 내지 90%까지 감소시킨다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 LNP09 제형 또는 LNP11 제형으로 제형화되며 TTR mRNA 수준을 PBC 대조군 그룹에 대해 0.1 mg/kg의 투여량에서 약 50%까지 감소시킨다. 또 다른 관련 양태에서, dsRNA는 LNP09 제형 또는 LNP11 제형으로 제형화되고 TTR 단백질 수준을 웨스턴 블롯에 의해 측정한 바에 의하면 PBC 대조 그룹에 대해 투여량-의존적인 방식으로 TTR 단백질 수준을 감소시킨다. 또 다른 관련된 양태에서, dsRNA의 투여는 TTR 사람에게 1 mg/kg 또는 3 mg/kg으로 투여하는 경우, 치료 후 14일까지 혈청 TTR 단백질 수준을 억제한다. 또 다른 관련된 양태에서, dsRNA는 DlinDMA를 57.1/7.1/34.4/1.4의 비의 DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG2000-cDMA로 사용하여 지질:siRNA의 비가 약 7인 SNALP 제형으로 제형화된다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 TTR 발현에 의해 매개된 질환의 치료가 요구되는 사람에게 치료학적 유효량의 상기 [발명의 내용]에서 기술한 dsRNA 중의 어느 하나를 투여함을 포함하여, TTR 발현에 의해 매개된 질환을 치료하기 위한 dsRNA의 용도를 제공한다. 관련 양태에서, dsRNA는 사람에게 약 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5 또는 5.0 mg/kg으로 투여된다. 특별한 관련 양태에서, dsRNA는 사람에게 약 1.0 mg/kg으로 투여된다. 또 다른 관련 양태에서, 사람은 트랜스티레틴 아밀로이드증 및/또는 간 질환을 가지고 있다. 본 발명에 의해 제공된 용도의 또 다른 양태에서, 치료받는 사람에게 간 이식을 추가로 제공한다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 (a) 세포를 상기 [발명의 내용]에서 기술한 dsRNA와 접촉시키는 단계; 및 (b) 단계 (a)에서 생산한 세포를 TTR 유전자의 mRNA 전사체의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시킴으로써 세포내에서 TTR 유전자의 발현을 억제함을 포함하여, 세포내에 TTR 발현을 억제하기 위한 dsRNA의 용도를 제공한다.

[0025] 본 발명의 하나 이상의 양태의 세부사항은 하기 설명에서 제공된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 설명 및 도면, 및 특허청구범위로부터 명백해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0026] 본 발명은 dsRNA 및 세포 또는 포유동물에서 TTR 유전자의 발현을 억제하기 위한, TTR 유전자를 표적화하는 dsRNA의 사용 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 TTR 유전자의 발현에 의해 유발된 포유동물에서 TTR 아밀로이드증과 같은 병리학적 상태 및 질병을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. dsRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 공지된 과정을 통해 mRNA의 서열-특이적인 분해를 지시한다.

[0027] 본원에서 특징화된 조성물의 dsRNA는, 길이가 30개 미만의 뉴클레오타이드, 일반적으로 길이가 19 내지 24개 뉴클레오타이드인 영역을 가진 RNA 쇄(안티센스 쇄)를 포함하며 TTR 유전자의 mRNA 전사체의 적어도 일부에 대해 실질적으로 상보성이다. 이들 dsRNA의 사용은 포유동물에서 TTR 발현과 관련된 병리학에 연관된 유전자의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하도록 한다. 특히, TTR dSRNA의 매우 낮은 용량은 RNAi를 특이적으로 및 효율적으로 매개하여, TTR 유전자의 발현을 현저히 억제한다. 세포-계 검정을 사용하여, 본 발명자들은, dsRNA 표적화 TTR이 특이적으로 및 효율적으로 RNAi를 매개하여, TTR 유전자의 발현을 현저히 억제함을 입증하였다. 따라서, 이들 dsRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 간 질환 또는 TTR 아밀로이드증, 예를 들면, FAP의 치료에서와 같이, TTR을 하향 조절함으로써 매개될 수 있는 병리학적 과정을 치료하는데 유용하다.

[0028] TTR dsRNA를 함유하는 방법 및 조성물은 TTR 아밀로이드증과 같은, TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정을 치료하는데 유용하다. 하나의 양태에서, TTR 발현에 의해 매개된 질환을 치료하는 방법은 이러한 치료가 요구되는 사람에게, TTR에 대해 표적화된 치료학적 유효량의 dsRNA를 투여함을 포함한다. 하나의 양태에서, dsRNA는 사람에게 약 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 mg/kg으로 투여된다.

[0029] 다음의 상세한 설명은 TTR 유전자의 발현을 억제하기 위한 dsRNA를 함유하는 조성물의 제조 및 사용 방법, 및 또한 당해 유전자의 발현에 의해 유발된 질병 및 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 기재한다. 본 발명에

서 특징화된 약제학적 조성물은, 길이가 30개 미만의 뉴클레오타이드, 일반적으로 길이가 19 내지 24개의 뉴클레오타이드이고, TTR 유전자의 RNA 전사체의 적어도 일부에 대해 실질적으로 상보성인 상보성 영역을 포함하는 안티센스 쇄를 갖는 dsRNA와 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명에서 특징화된 조성물은 또한, 길이가 30개 미만의 뉴클레오타이드, 일반적으로 길이가 19 내지 24개의 뉴클레오타이드이고, TTR 유전자의 RNA 전사체의 적어도 일부에 대해 실질적으로 상보성인 상보성 영역을 갖는 안티센스 쇄를 갖는 dsRNA를 포함한다.

[0030] dsRNA의 센스 쇄는 서열번호 169, 서열번호 449, 서열번호 729, 또는 서열번호 1009의 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21개 또는 그 이상의 연속된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. dsRNA의 안티센스 쇄는 서열번호 170, 서열번호 450, 서열번호 730, 또는 서열번호 1010의 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21개 또는 그 이상의 연속된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, dsRNA의 센스 쇄는 서열번호 449 또는 이의 단편으로 이루어질 수 있으며 안티센스 쇄는 서열번호 450 또는 이의 단편으로 이루어질 수 있다. 하나의 양태에서, dsRNA의 센스 쇄는 서열번호 729 또는 이의 단편으로 이루어질 수 있으며 안티센스 쇄는 서열번호 730 또는 이의 단편으로 이루어질 수 있다. 하나의 양태에서, dsRNA의 센스 쇄는 서열번호 1009 또는 이의 단편으로 이루어질 수 있으며 안티센스 쇄는 서열번호 1010 또는 이의 단편으로 이루어질 수 있다.

[0031] 하나의 양태에서, dsRNA는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 5'-포스포로티오에이트 그룹을 포함하는 뉴클레오타이드, 및/또는 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드 그룹에 연결된 말단 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 고정된 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 및/또는 뉴클레오타이드를 포함하는 비-천연 염기를 포함할 수 있다.

[0032] 하나의 양태에서, dsRNA의 상보성 영역은, 길이가 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21개, 또는 그 이상의 뉴클레오타이드이다. 하나의 양태에서, 상보성 영역은 서열번호 169의 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21개, 또는 그 이상의 연속된 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0033] 하나의 양태에서, dsRNA의 각각의 쇄는, 길이가 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드이다. 하나의 양태에서, dsRNA는 센스 쇄, 또는 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 7, 및 16 중에서 선택된, 이의 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개 뉴클레오타이드 단편, 및 안티센스 쇄, 또는 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 7, 및 16 중에서 선택된 이의 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개 뉴클레오타이드 단편을 포함한다.

[0034] 하나의 양태에서, 세포에 dsRNA를 투여하면 실시간 PCR 검정에 의해 측정한 바에 의하면 TTR mRNA 발현을 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 억제한다. 하나의 양태에서, 세포에 dsRNA를 투여하면 실시간 PCR에 의해 측정한 바에 의하면 TTR mRNA 발현을 약 40% 내지 45%, 45% 내지 50%, 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95% 또는 그 이상 억제한다. 하나의 양태에서, 세포에 dsRNA를 투여하면 측쇄 DNA 검정에 의해 측정한 바에 의하면 TTR mRNA 발현을 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 억제한다. 하나의 양태에서, 세포에 dsRNA를 투여하면 측쇄 DNA 검정에 의해 측정한 바에 의하면 TTR mRNA 발현을 약 40% 내지 45%, 45% 내지 50%, 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95% 또는 그 이상 억제한다.

[0035] 하나의 양태에서, dsRNA는, IC50 값이 0.01pM, 0.1pM, 1pM, 5pM, 10pM, 100pM, 또는 1000pM 미만이다. 하나의 양태에서, dsRNA는, ED50 값이 약 0.01, 0.1, 1, 5, 또는 10 mg/kg이다.

[0036] 하나의 양태에서, dsRNA의 투여는 사이노몰거스 원숭이에서 TTR mRNA를 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 감소시킬 수 있다. 하나의 양태에서, dsRNA의 투여는 간 TTR mRNA 수준을 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 또는 혈청 TTR 단백질 수준을 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 감소시킨다. 하나의 양태에서, dsRNA의 투여는 간 TTR mRNA 수준 및/또는 혈청 TTR 단백질 수준을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25일, 또는 그 이상의 일까지 감소시킨다.

[0037] 하나의 양태에서, dsRNA는 LNP 제형으로 제형화되어 TTR mRNA 수준을 PBC 대조군 그룹에 대해 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1 mg/kg의 투여량에서 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 90%, 95% 또는 그 이상까지 감소시킨다. 하나의 양태에서, dsRNA는 LNP 제형으로 제형화되며 TTR 단백질 수준을 웨스턴 블롯에 의해 측정한 바에 의하면 PBC 대조군 그룹에 대해 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상까지 감소시킨다. 하나의 양태에서, dsRNA는 혈청 TTR 단백질 수준을 억제할 필요가 있는 대상체에게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 mg/kg으로 투여되는 경우 치료 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25일까지 억제한다.

[0038] 따라서, 일부 측면에서, TTR dsRNA 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물, TTR 유전자의 발현을 억제하기 위해 조성물을 사용하는 방법, 및 TTR 유전자의 발현으로 유발되는 질병을 치료하기 위해 약제학적 조성물을 사용하는 방법이 본 발명에서 특징화된다.

[0039] I. 정의

[0040] 편의를 위해, 본원의 명세서, 실시예 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 특정 용어 및 어절의 의미를 하기에 제공한다. 본 명세서의 다른 부분에서의 용어의 사용과 이 부분에서 제공된 정의 사이에 명백한 불일치가 존재하는 경우, 이 부분에서의 정의가 우선한다.

[0041] "G," "C," "A" 및 "U" 각각은 일반적으로 각각 염기로서 구아닌, 사이토신, 아데닌 및 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드를 나타낸다. "T" 및 "dT"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 뉴클레오염기가 티민인 데옥시리보뉴클레오타이드, 예를 들면, 데옥시리보티민을 말한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드" 또는 "데옥시리보뉴클레오타이드"는 또한 하기 추가로 상세히 설명하는 바와 같이, 변형된 뉴클레오타이드, 또는 대체 교체 잔기를 의미할 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은, 구아닌, 사이토신, 아데노신 및 우라실이 이러한 치환 잔기를 지닌 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기쌍 형성 특성을 실질적으로 변경시키지 않으면서 다른 잔기에 의해 치환될 수 있음을 잘 알고 있다. 예를 들면, 제한하지 않고, 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드는 아데닌, 사이토신 또는 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성할 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 함유하는 뉴클레오타이드는 본 발명의 뉴클레오타이드 서열내에서, 예를 들면, 이노신을 함유하는 뉴클레오타이드에 의해 치환될 수 있다. 이러한 치환 잔기를 포함하는 서열은 본 발명의 양태에 있다.

[0042] 본원에 사용되는 "트랜스티레틴"("TTR")은 세포내 유전자를 나타낸다. TTR은 또한 ATTR, HsT2651, PALB, 프리알부민, TBPA, 및 트랜스티레틴(프리알부민, 아밀로이드증 제I형)으로 공지되어 있다. 사람 TTR mRNA 전사체의 서열은 NM_000371에서 찾을 수 있다. 마우스 TTR mRNA의 서열은 NM_013697.2에서 찾을 수 있으며, 래트 TTR mRNA의 서열은 NM_012681.1에서 찾을 수 있다.

[0043] 본원에 사용되는 "표적 서열"은 1차 전사 생성물의 RNA 프로세싱의 생성물인 mRNA를 포함하는, TTR 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 연속되는 일부를 나타낸다.

[0044] 본원에 사용되는 용어 "서열을 포함하는 쇄"는 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 언급된 서열로 기술되는 뉴클레오타이드의 쇄를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 나타낸다.

[0045] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용되는 용어 "상보성"은, 제2 뉴클레오타이드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 기술하기 위해 사용된 경우, 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 함께 특정 조건하에서 하이브리드화하여 듀플렉스(duplex) 구조를 형성하기 위한 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 말한다. 이러한 조건은, 예를 들면, 엄격한 조건(stringent condition)일 수 있으며, 여기서, 엄격한 조건은 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50℃ 또는 70℃에서 12 내지 16시간에 이은 세척을 포함할 수 있다. 유기체의 내부에서 직면할 수 있는, 생리학적으로 관련된 조건과 같은 기타 조건을 적용할 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은 하이브리드화된 뉴클레오타이드의 궁극적인 적용에 따라 2개 서열의 상보성을 시험하기에 가장 적절한 조건의 세트를 결정할 수 있을 것이다.

[0046] 이는 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드에 대한 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 염기쌍 형성을 포함한다. 이러한 서열은 본원에서 서로와 관련하여 "완전하게 상보성인"으로 언급될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본원에서 제2 서열과 관련하여 "실질적으로 상보성인"으로 언급되는 경우, 2개 서열들은 완전히 상보성일 수 있거나, 이들은 하나 이상, 그러나 일반적으로 하이브리드화시 4, 3 또는 2개 이하의 미스매치된(mismatched) 염기 쌍을 형성하면서 이들의 궁극적인 적용과 가장 관련된 조건하에서

하이브리드화하는 능력을 보유할 수 있다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오타이드가 하이브리드화시, 하나 이상의 일본쇄 오버행(overhang)을 형성하도록 설계된 경우, 이러한 오버행은 상보성의 결정과 관련하여 미스매치로서 고려되지 않는다. 예를 들어, 길이가 21개 뉴클레오타이드인 하나의 올리고뉴클레오타이드 및 길이가 23개 뉴클레오타이드인 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA(여기서, 보다 긴 올리고뉴클레오타이드는 보다 짧은 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보성인 21개 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다)는 여전히 본원에 기술된 목적을 위해 "완전히 상보성"으로 언급될 수 있다.

[0047] 본원에 사용되는 "상보성" 서열은, 하이브리드화하는 이들의 능력과 관련하여 상기 요건들이 충족하는 한, 비-천연 및 변형된 뉴클레오타이드로부터 형성된 염기 쌍 및/또는 비-왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기 쌍을 포함하거나 이들로부터 전적으로 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기 쌍은 G:U 워블(Wobble) 또는 호그슈타인(Hoogstein) 염기쌍 형성을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0048] 본원에서 용어 "상보성", "완전히 상보성" 및 "실질적으로 상보성"은 이들의 용도 문맥으로부터 잘 이해될 바와 같이, dsRNA의 센스 쇄와 안티센스 쇄 사이, 또는 dsRNA의 안티센스 쇄와 표적 서열 사이의 염기 매칭과 관련하여 사용될 수 있다.

[0049] 본원에 사용되는 전령 RNA(mRNA)의 "적어도 일부분에 대해 실질적으로 상보성인" 폴리뉴클레오타이드는 5' UTR, 개방 판독 프레임(ORF) 또는 3' UTR을 포함하는 목적 mRNA(예: TTR을 암호화하는 mRNA)의 연속된 일부에 대해 실질적으로 상보성인 폴리뉴클레오타이드를 말한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는, 서열이 실질적으로 TTR을 암호화하는 mRNA의 차단되지 않은 일부분에 대해 실질적으로 상보성인 경우 TTR mRNA의 적어도 일부분에 대해 상보성이다.

[0050] 본원에 사용되는 용어 "이본쇄 RNA" 또는 "dsRNA"는 위에서 정의한 바와 같이 2개의 평행하지 않고 실질적으로 상보성인 핵산 쇄를 포함하는 이본쇄 구조를 갖는 리보핵산 분자의 복합체를 말한다. 일반적으로, 각각의 쇄의 뉴클레오타이드의 대부분은 리보뉴클레오타이드이지만, 본원에 상세히 기술된 바와 같이 쇄 각각 또는 둘다는 또한 적어도 하나의 비-리보뉴클레오타이드, 예를 들면, 데옥시리보뉴클레오타이드 및/또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 "dsRNA"는 다중 뉴클레오타이드에서 실질적인 변형을 포함하고 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 모든 유형의 변형을 포함하는, 리보뉴클레오타이드에 대한 화학적 변형을 포함할 수 있다. siRNA 유형의 분자에 사용되는 특정의 이러한 변형은 본 명세서 및 특허청구범위의 목적을 위해 "dsRNA"에 포함된다.

[0051] 이본쇄 구조를 형성하는 2개 쇄는 하나의 보다 큰 RNA 분자의 상이한 일부분일 수 있거나, 별개의 RNA 분자일 수 있다. 2개의 쇄가 하나의 보다 큰 분자의 일부분이어서, 이본쇄 구조를 형성하는 하나의 쇄의 3'-말단과 각각의 다른 쇄의 5'-말단 사이의 뉴클레오타이드의 차단되지 않은 쇄에 의해 연결되는 경우, 연결되는 RNA 쇄는 "헤어핀 루프(hairpin loop)"로 언급된다. 2개의 쇄가 이본쇄 구조를 형성하는 하나의 쇄의 3'-말단과 각각의 다른 쇄의 5'-말단 사이의 뉴클레오타이드의 차단되지 않은 쇄 이외의 수단으로 공유결합에 의해 연결된 경우, 연결하는 구조는 "링커"로 언급된다. RNA 쇄는 동일하거나 상이한 수의 뉴클레오타이드를 가질 수 있다. 염기쌍의 최대 수는 dsRNA의 가장 짧은 쇄에서의 뉴클레오타이드에서 듀플렉스내에 존재하는 특정한 오버행을 감한 수이다. 듀플렉스 구조 외에, dsRNA는 하나 이상의 뉴클레오타이드 오버행을 포함할 수 있다. 용어 "siRNA"는 또한 상기 기술한 바와 같이 dsRNA로 언급된다.

[0052] 본원에 사용되는 "뉴클레오타이드 오버행"은, dsRNA의 하나의 쇄의 3'-말단이 다른 쇄의 5'-말단을 초과하여 연장되거나 또는 그 반대인 경우 dsRNA의 듀플렉스 구조로부터 돌출되는 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드들을 말한다. "평활(blunt)" 또는 "평활 말단"은, dsRNA의 말단에 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드가 없음을, 즉 뉴클레오타이드 오버행이 없음을 의미한다. "평활 말단화된" dsRNA는 이의 전체 길이에 걸쳐 이본쇄된, 즉, 분자의 어떠한 말단에도 뉴클레오타이드 오버행이 없는 dsRNA이다.

[0053] 용어 "안티센스 쇄"는 표적 서열에 대해 실질적으로 상보성인 영역을 포함하는 dsRNA의 쇄를 말한다. 본원에 사용되는 용어 "상보성 영역"은 본원에 정의된 바와 같이, 서열, 예를 들면, 표적 서열에 대해 실질적으로 상보성인 안티센스 쇄상의 영역을 말한다. 상보성 영역이 표적 서열에 대해 완전히 상보성이 아닌 경우, 미스매치는 말단 영역내에서 대부분 허용되며, 존재할 경우, 일반적으로 말단 영역 또는 영역들, 예를 들면, 5' 및/또는 3' 말단의 6, 5, 4, 3 또는 2개 뉴클레오타이드내에 있다.

[0054] 본원에 사용되는 용어 "센스 쇄"는 안티센스 쇄의 영역에 대해 실질적으로 상보성인 영역을 포함하는 dsRNA의 쇄를 말한다.

[0055] 본원에 사용되는 용어 "SNALP"는 안정한 핵산-지질 입자를 말한다. SNALP는 dsRNA와 같은 핵산 또는 dsRNA가 전사되는 플라스미드를 포함하는 감소된 수성 내부를 도포하는 지질의 소낭을 나타낸다. SNALP는, 예를 들면, 미국 특허원 공보 제20060240093호, 제20070135372호, 및 2008년 4월 15일자로 출원된 USSN 제61/045,228호에 기술되어 있다. 이들 출원들은 본원에 참조로 인용된다.

[0056] dsRNA를 언급하는 경우, "세포내로의 도입"은 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 세포내로의 흡수 또는 흡착을 촉진하는 것을 의미한다. dsRNA의 흡착 또는 흡수는 보조되지 않은 확산성 또는 활성 세포 과정을 통해서, 또는 보조제 또는 장치에 의해서 발생할 수 있다. 이러한 용어의 의미는 시험관내 세포로 한정되지 않으며; dsRNA는 또한, 세포가 살아있는 유기체의 부분인 경우, "세포내로 도입될" 수 있다. 이러한 예에서, 세포내로의 도입은 유기체로의 전달을 포함할 것이다. 예를 들어, 생체내 전달을 위해, dsRNA는 조직 부위내로 주입될 수 있거나 전신계적으로 투여될 수 있다. 세포내로의 시험관내 도입은 전기천공(electroporation) 및 지질감염과 같이 당해 분야에 공지된 방법을 포함한다. 추가의 시도는 본원에 기술되어 있거나 당해 분야에 공지되어 있다.

[0057] 용어 "사일런스(silence)", "~의 발현을 억제하는", "~의 발현을 하향-조절하는", "~의 발현을 억제하는" 등은, 이들이 TTR 유전자를 언급하는 한, 본원에서 TTR 유전자가 전사되는 제1 세포 또는 세포의 그룹으로부터 분리될 수 있고, 제1 세포 또는 세포의 그룹과 실질적으로 동일하지만 이렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포의 그룹(대조군 세포)과 비교하여, TTR 유전자의 발현이 억제되도록 처리된 제1 세포 또는 세포의 그룹으로부터 분리될 수 있는 mRNA의 양의 감소에 의해 나타내어는 것으로서, TTR 유전자의 발현의 적어도 부분적인 억제를 말한다. 억제 정도는 일반적으로 하기 식으로 표현된다.

[0058] $$\frac{(\text{대조군 세포내 mRNA}) - (\text{처리된 세포내 mRNA})}{(\text{대조군 세포내 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0059] 달리는, 억제 정도는 TTR 유전자 발현에 작용적으로 연결된 매개변수의 감소, 예를 들면, 세포에 의해 분비된 TTR 유전자에 의해 암호화된 단백질의 양, 또는 특정 표현형, 예를 들면, 아폽토시스를 나타내는 세포의 수의 측면에서 제공될 수 있다. 원칙적으로, TTR 유전자 사일런싱은 구성적으로 또는 게놈 가공에 의해, 및 임의의 적절한 검정에 의해 표적을 발현하는 특정 세포에서 측정할 수 있다. 그러나, 제공된 dsRNA가 특정 정도로 TTR 유전자의 발현을 억제함으로써 본 발명에 포함되는지를 측정하기 위해 참조가 필요한 경우, 하기 실시예에서 제공된 검정을 이러한 참조로서 제공할 것이다.

[0060] 예를 들어, 특정 예에서, TTR 유전자의 발현은 본 발명에서 특징화된 이본쇄 올리고뉴클레오타이드의 투여에 의해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%까지 억제된다. 일부 양태에서, TTR 유전자는 본 발명에서 특징화된 이본쇄 올리고뉴클레오타이드의 투여에 의해 적어도 약 60%, 70%, 또는 80% 까지 억제된다. 일부 양태에서, TTR 유전자는 본 발명에서 특징화된 이본쇄 올리고뉴클레오타이드의 투여에 의해 적어도 약 85%, 90%, 또는 95%까지 억제된다.

[0061] TTR 발현의 문맥에서 본원에 사용되는 용어 "치료하다", "치료" 등은 TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정으로부터의 완화 또는 이의 경감을 말한다. 본 발명의 내용에서, 이것이 하기 본원에서 인용된 다른 조건들(TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정 외의 조건들에) 중의 어느 것에 관한 것인 한, 용어 "치료하다", "치료" 등은 이러한 상태와 관련된 적어도 하나의 증상을 완화시키거나 경감시키거나, 또는 FAP와 같은 TTR 아밀로이드증의 진행을 지연시키는 것과 같이, 이러한 상태의 진행을 지연시키거나 역전시키는 것을 의미한다. TTR 아밀로이드증의 증상은 감각성 신경병(예: 감각이상, 사지에서의 감각저하), 자율신경병(예: 위궤양과 같은 위장 기능장애, 또는 기립 저혈압), 운동 신경병증, 발작, 치매, 척수병증, 다발신경병증, 손목터널증후군, 자율신경부전, 심근병증, 유리체 혼탁, 신기능부전, 신장병증, 실질적으로 감소된 mBMI(변형된 체질량지수), 뇌신경 기능장애, 및 격자각막이상증을 포함한다.

[0062] 본원에 사용되는 어구 "치료학적 유효량" 및 "예방학적 유효량"은 TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정 또는 TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정의 과잉 증상의 치료, 예방 또는 유지에 있어 치료학적 이점을 제공하는 양을 말한다. 치료학적으로 유효한 구체적인 양은 통상의 의학 숙련의에 의해 용이하게 측정될 수 있으며, 예를 들면, TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정의 유형, 환자의 병력 및 연령, TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정의 단계, 및 TTR 발현제에 의해 매개된 다른 항-병리학적 과정의 투여와 같은 당해 분야에 공지된 인자에 따라 변할 수 있다.

[0063] 본원에 사용되는 "약제학적 조성물"은 약리학적 유효량의 dsRNA 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

본원에 사용되는 "약리학적 유효량", "치료학적 유효량" 또는 단순히 "유효량"은 의도된 약리학적, 치료학적 또는 예방학적 결과를 생산하기에 효과적인 RNA의 양을 말한다. 예를 들어, 질병 또는 질환과 관련된 측정가능한 매개변수에 있어서 적어도 25% 감소가 존재할 때 제공된 임상 치료가 효과적인 것으로 고려되는 경우, 이러한 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약물의 치료학적 유효량은 이러한 매개변수에 있어서 적어도 25% 감소를 달성하는데 필수적인 양이다. 예를 들어, TTR을 표적화하는 dsRNA의 치료학적 유효량은 TTR 혈청 수준을 적어도 25%까지 감소시킬 수 있다. 다른 예에서, TTR을 표적화하는 dsRNA의 치료학적 유효량은 간 기능 또는 신장 기능을 적어도 25%까지 증진시킬 수 있다.

[0064] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 치료제를 투여하기 위한 담체를 말한다. 이러한 담체는 염수, 완충된 염수, 덱스트로즈, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이의 배합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당해 용어는 구체적으로 세포 배양 배지를 배제한다. 경구 투여된 약물의 경우, 약제학적으로 허용되는 담체는 불활성 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 풍미제, 착색제 및 방부제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 불활성 희석제는 탄산나트륨, 탄산칼슘, 인산나트륨, 인산칼슘, 및 락토즈를 포함하는 한편, 옥수수 전분 및 알긴산은 적합한 붕해제이다. 결합제는 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있는 반면, 윤활제는, 존재할 경우, 일반적으로 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 것이다. 경우에 따라, 정제를 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질로 피복하여 위장관내에서 흡수를 지연시킬 수 있다.

[0065] 본원에 사용되는 "형질전환된 세포"는 벡터가 도입되어 이로부터 dsRNA 분자가 발현될 수 있는 세포이다.

[0066] II. 이본쇄 리보핵산(dsRNA)

[0067] 본원에 보다 상세히 기술되어 있는 바와 같이, 본 발명은 세포 또는 포유동물, 예를 들면, TTR 아밀로이드증을 가진 사람에서 TTR 유전자의 발현을 억제하기 위한 이본쇄 리보핵산(dsRNA)을 제공하며, 여기서, dsRNA는 TTR 유전자의 발현시 형성된 mRNA의 적어도 일부분에 상보성인 상보성 영역을 갖는 안티센스 쇄를 포함하고, 여기서 상보성 영역은, 길이가 30개 미만의 뉴클레오타이드, 일반적으로 길이가 19 내지 24개 뉴클레오타이드이며, 여기서 상기 dsRNA는, 상기 TTR 유전자를 발현하는 세포와 접촉시, 예를 들면, PCR 또는 측쇄 DNA(bDNA)-계 방법, 또는 웨스턴 블롯(Western blot)과 같은 단백질-계 방법에 의해 검정된 것으로서 적어도 30%까지 상기 TTR 유전자의 발현을 억제한다. TTR 유전자의 발현은, 하기 실시예에 기술된 바와 같은 검정으로 측정하는 경우 적어도 30%까지 감소될 수 있다. 예를 들어, Hep3B 세포에서와 같은 세포 배양물에서 TTR 유전자의 발현은 bDNA 또는 TaqMan 검정에 의해서와 같은 TTR mRNA 수준을 측정함으로써, 또는 ELISA 검정과 같은, 단백질 수준을 측정함으로써 검정할 수 있다. 본 발명의 dsRNA는 하나 이상의 일본쇄 뉴클레오타이드 오버행을 추가로 포함할 수 있다.

[0068] dsRNA는 하기에 추가로 논의된 바와 같이, 예를 들면, 바이오서치(Biosearch), 어플라이드 바이오시스템스, 인코포레이티드(Applied Biosystems, Inc.)로부터 시판되는 것과 같은, 예를 들면, 자동화된 DNA 합성기를 사용함으로써 당해 분야에 공지된 표준 방법으로 합성할 수 있다. dsRNA는 하이브리드화하기에 충분히 상보성이어서 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 RNA 쇄를 포함한다. dsRNA의 하나의 쇄(안티센스 쇄)는 TTR 유전자의 발현 동안 형성된 mRNA의 서열로부터 기원한, 표적 서열에 대해 실질적으로 상보성이고, 일반적으로 완전히 상보성인 상보성 영역을 포함하며, 또 다른 쇄(센스 쇄)는 안티센스 쇄에 대해 상보성인 영역을 포함함으로써, 적합한 조건하에서 결합되는 경우 2개의 쇄는 하이브리드화하여 듀플렉스 구조를 형성한다. 일반적으로, 듀플렉스 구조는, 길이가 15 내지 30개, 또는 25 내지 30개, 또는 18 내지 25개, 또는 19 내지 24개, 또는 19 내지 21개, 또는 19, 20 또는 21개 염기 쌍이다. 하나의 양태에서, 듀플렉스는, 길이가 19개 염기쌍이다. 다른 양태에서, 듀플렉스는, 길이가 21개 염기쌍이다. 2개의 상이한 siRNA가 함께 사용되는 경우, 듀플렉스 길이는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0069] 본 발명의 dsRNA의 각각의 쇄는, 길이가 길반적으로 15 내지 30, 또는 18 내지 25, 또는 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개 뉴클레오타이드이다. 다른 양태에서, 각각의 쇄는, 길이가 25 내지 30개 뉴클레오타이드이다. 듀플렉스의 각각의 쇄는 동일한 길이이거나 상이한 길이일 수 있다. 2개의 상이한 siRNA가 함께 사용되는 경우, 각각의 siRNA의 각각의 쇄의 길이는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0070] 본 발명의 dsRNA는 하나 이상의 뉴클레오타이드의 하나 이상의 일본쇄 오버행(들)을 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, dsRNA의 적어도 하나의 말단은 1 내지 4개, 일반적으로 1 또는 2개의 뉴클레오타이드의 일본쇄 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. 다른 양태에서, dsRNA의 안티센스 쇄는 센스 쇄에 걸쳐 3' 말단 및 5' 말단에서 각각 1 내지 10개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. 추가의 양태에서, dsRNA의 센스 쇄는 안티센스 쇄에 걸

쳐 3' 말단 및 5' 말단에서 각각 1 내지 10개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다.

[0071] 적어도 하나의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는 dsRNA는 평활 말단 대응물보다 예상치 않은 우수한 억제 특성을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 단지 하나의 뉴클레오타이드 오버행의 존재는 이의 전체 안정성에 영향을 미치지 않으면서, dsRNA의 간섭 활성을 강화시킨다. 단지 하나의 오버행을 가진 dsRNA는 생체내에서, 및 또한 각종 세포, 세포 배양 배지, 혈액 및 혈청에서 특히 안정하며 효과적임이 입증되어 있다. 일반적으로, 일본쇄 오버행은 안티센스 쇄의 3'-말단, 또는 달리는 센스 쇄의 3'-말단에 위치한다. dsRNA는 또한 일반적으로 안티센스 쇄의 5'-말단에 위치하는 평활 말단을 가질 수 있다. 이러한 dsRNA는 증진된 안정성 및 억제 활성을 가질 수 있으므로 낮은 용량, 즉, 1일당 수용체의 체중 kg당 5mg 미만으로 투여할 수 있다. 일반적으로, dsRNA의 안티센스 쇄는 3'-말단에 뉴클레오타이드 오버행을 가지며 5'-말단은 평활말단(blunt end)이다. 또 다른 양태에서, 오버행내 뉴클레오타이드 중의 하나 이상은 뉴클레오사이드 티오포스페이트로 치환된다.

[0072] 하나의 양태에서, TTR 유전자는 사람 TTR 유전자이다. 특정한 양태에서, dsRNA의 센스 쇄는 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 또는 7로부터의 센스 서열들 중 하나이고 안티센스 쇄는 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 또는 7의 안티센스 서열들 중 하나이다. 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 또는 7에 제공된 표적 서열내 어디든 표적화하는 대체 안티센스제는 표적 서열 및 플랭킹(flanking) TTR 서열을 사용하여 용이하게 결정할 수 있다.

[0073] 당해 분야의 숙련가는, 20 내지 23개, 그러나 상세하게는 21개 염기 쌍의 듀플렉스 구조를 갖는 dsRNA가 RNA 간섭을 유도하는데 있어 특히 효과적인 것으로 묘사되어 있음을 잘 인지하고 있다(참조: Elbashir et al., EMBO 2001, 20:6877-6888). 그러나, 다른 연구자들은 보다 짧거나 긴 dsRNA가 또한 효과적일 수 있음을 발견하였다. 상기 기술된 양태에서, 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 및 7에 제공된 올리고뉴클레오타이드 서열의 특성에 의해, 본 발명에서 특징화된 dsRNA는 본원에 기술된 길이의 적어도 하나의 쇄를 포함할 수 있다. 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 또는 7의 서열 중 하나를 갖는 보다 짧은 dsRNA에서 하나 또는 양쪽 말단의 단지 수개의 뉴클레오타이드를 감한 것은 위에서 기술한 dsRNA와 비교하여 유사하게 효과적일 수 있음이 충분히 예측될 수 있다. 따라서, 표 3, 4, 6 또는 7의 서열 중 하나로부터의 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속된 뉴클레오타이드 중 일부 서열을 가지며 본원에서 하기 기술한 검정에서 TTR 유전자의 발현을 억제하는 이들의 능력에 있어 완전한 서열을 포함하는 dsRNA로부터 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제까지 상이한 dsRNA가 본 발명에 의해 고려된다. 또한, 바람직한 TTR 표적 서열내에서 분해하는 dsRNA를 상응하는 TTR 안티센스 서열 및 상보성 센스 서열을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다.

[0074] 또한, 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 또는 7에서 제공된 dsRNA는 RNAi 계 절단되기 쉬운 TTR내 부위를 확인한다. 이와 같이, 본 발명은 또한 본 발명의 제제들 중의 하나에 의해 표적화된 서열내에서 표적화하는 dsRNA를 특징으로 한다. 본원에서 사용되는 제2 dsRNA가 제1 dsRNA의 안티센스 쇄에 상보성인 mRNA내 어디에서도 전령을 분해하는 경우 제2 dsRNA는 제1 dsRNA의 서열내에서 표적화된다고 일컬어진다. 이러한 제2 dsRNA는 일반적으로 TTR 유전자내 선택된 서열에 대해 연속적인 영역으로부터 취해진 추가의 뉴클레오타이드 서열과 커플링된 표 3a, 3b, 4, 6a, 6b, 또는 7에 제공된 서열 중 하나로부터의 적어도 15개의 연속된 뉴클레오타이드로 일반적으로 이루어질 것이다.

[0075] 본 발명에서 특징화된 dsRNA는 표적 서열에 대해 하나 이상의 미스매치를 함유할 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명에서 특징화된 dsRNA는 3개 이하의 미스매치를 함유한다. dsRNA의 안티센스 쇄가 표적 서열에 대해 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치 부위가 상보성 영역의 중심에 위치하지 않는 것이 바람직하다. dsRNA의 안티센스 쇄가 표적 서열에 대한 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치는 한쪽 말단으로부터 5개 뉴클레오타이드, 예를 들면, 상보성 영역의 5' 또는 3' 말단으로부터 5, 4, 3, 2 또는 1개 뉴클레오타이드에 제한되는 것이 바람직하다. 예를 들어, TTR 유전자의 영역에 대해 상보성인 23개 뉴클레오타이드 dsRNA 쇄의 경우, dsRNA는 일반적으로 중심의 13개 뉴클레오타이드내에 어떠한 미스매치도 함유하지 않는다. 본 발명에 기술된 방법을 사용하여 표적 서열에 대해 미스매치를 함유하는 dsRNA가 TTR 유전자의 발현을 억제하는데 효과적인지를 측정할 수 있다. TTR 유전자의 발현을 억제하는데 있어서 미스매치를 가진 dsRNA의 효능을 고려하는 것은 특히 TTR 유전자내 특정 상보성 영역이 집단내 다형성 서열 변이를 가지는 것으로 공지된 경우 중요하다.

[0076] 변형

[0077] 또 다른 양태에서, dsRNA를 화학적으로 변형시켜 안정성을 향상시킨다. 본 발명에서 특징으로 하는 핵산은 본원에서 참조로 인용된 문헌[참조: "Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기술된 것과 같이, 당해 분야에 잘 확립된 방법에 의해 합성하고/하거나 변형시킬 수 있다. 본 발명에 유용한 dsRNA 화합물의 구체적인 예는 변형된 골격을 함유하

거나 천연의 뉴클레오사이드간 연결을 갖지 않는 dsRNA를 포함한다. 본 명세서에 정의된, 변형된 골격을 갖는 dsRNA는, 골격내에 인 원자를 보유하는 것들 및 골격내에 인 원자를 갖지 않는 것들을 포함한다. 본 명세서의 목적을 위해, 및 당해 분야에서 때때로 참조된 것으로서, 이들의 뉴클레오사이드간 골격내에 인 원자를 갖지 않는 변형된 dsRNA는 또한 올리고뉴클레오사이드인 것으로 고려될 수 있다.

[0078] 변형된 dsRNA 골격은, 예를 들면, 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트를 포함하는 메틸 및 기타 알킬 포스포네이트, 포스피네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트를 포함하는 포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상의 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 이들의 유사체, 및 뉴클레오사이드 단위의 인접한 쌍이 3'-5' → 5'-3' 또는 2'-5' → 5'-2'로 연결된 역전된 극성을 갖는 것들의 2'-5' 연결된 유사체를 포함한다.

[0079] 상기한 인-함유 연결의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는, 각각 본원에 참조로 인용된, 미국 특허 제3,687,808호; 제4,469,863호; 제4,476,301호; 제5,023,243호; 제5,177,195호; 제5,188,897호; 제5,264,423호; 제5,276,019호; 제5,278,302호; 제5,286,717호; 제5,321,131호; 제5,399,676호; 제5,405,939호; 제5,453,496호; 제5,455,233호; 제5,466,677호; 제5,476,925호; 제5,519,126호; 제5,536,821호; 제5,541,316호; 제5,550,111호; 제5,563,253호; 제5,571,799호; 제5,587,361호; 및 제5,625,050호를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0080] 골격내에 인 원자를 포함하지 않는 변형된 dsRNA 골격은 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오사이드간 연결, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오사이드간 연결, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오타이드간 연결에 의해 형성된 골격을 갖는다. 이들은 모르폴리노 연결(부분적으로 뉴클레오사이드의 당 부위로부터 형성됨); 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 골격을 갖는 것들; 및 혼합된 N, O, S 및 CH_2 성분 부분을 갖는 기타의 것들을 포함한다.

[0081] 상기 올리고뉴클레오사이드의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는, 각각 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제5,034,506호; 제5,166,315호; 제5,185,444호; 제5,214,134호; 제5,216,141호; 제5,235,033호; 제5,64,562호; 제5,264,564호; 제5,405,938호; 제5,434,257호; 제5,466,677호; 제5,470,967호; 제5,489,677호; 제5,541,307호; 제5,561,225호; 제5,596,086호; 제5,602,240호; 제5,608,046호; 제5,610,289호; 제5,618,704호; 제5,623,070호; 제5,663,312호; 제5,633,360호; 제5,677,437호; 및 제5,677,439호를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0082] 다른 적합한 dsRNA 모사체에서, 뉴클레오타이드 단위의 당 및 뉴클레오사이드간 연결, 즉 골격은 신규 그룹으로 치환된다. 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물과의 하이브리드화를 위해 유지된다. 하나의 이러한 올리고머성 화합물인, 탁월한 하이브리드화 특성을 가진 것으로 밝혀진 dsRNA 모사체는 펩타이드 핵산(PNA)으로 언급된다. PNA 화합물에서, dsRNA의 당 골격은 아미드 함유 골격, 특히, 아미노에틸글리신 골격으로 치환된다. 뉴클레오염기는 유지되며 골격의 아미드 부위의 아자 질소 원자에 직접 또는 간접적으로 결합된다. PNA 화합물의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는, 각각 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제5,539,082호; 제5,714,331호; 및 제5,719,262호를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. PNA 화합물의 추가의 교시는 문헌(참조: Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500)에서 찾을 수 있다.

[0083] 본 발명의 다른 양태는 포스포로티오에이트 골격을 갖는 dsRNA 및 헤테로원자 골격을 갖는 올리고뉴클레오타이드, 및 특히 위에서 언급된 미국 특허 제5,489,677호의 $--CH_2--NH--CH_2--$, $--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--$[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 공지됨], $--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--$, $--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2--$ 및 $--N(CH_3)--CH_2--CH_2--$[여기서, 천연 포스포디에스테르 골격은 $--O--P--O--CH_2--$으로 나타낸다], 및 위에서 언급된 미국 특허 제5,602,240호의 아미드 골격이다. 또한, 위에서 언급된 미국 특허 제5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 갖는 dsRNA가 바람직하다.

[0084] 변형된 dsRNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 잔기를 함유할 수 있다. 바람직한 dsRNA는 2' 위치에서 다음 중 하나를 포함한다: OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 치환되지 않은 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐

및 알키닐일 수 있다). $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, 및 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$(여기서, n 및 m은 1 내지 약 10이다)가 특히 바람직하다. 다른 바람직한 dsRNA는 2' 위치에서 다음 중 하나를 포함한다: C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴, 아르알킬, O-알카릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 그룹, 리포터 그룹, 인터컬레이터, dsRNA의 약력학적 특성을 개선시키기 위한 그룹, 또는 dsRNA의 약력학적 특성을 개선시키기 위한 그룹, 및 유사한 특성을 지닌 다른 치환체. 바람직한 변형은 또한 2'-메톡시에톡시(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로 공지됨)(참조: Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504), 즉, 알콕시-알콕시 그룹을 포함한다. 추가의 바람직한 변형은 본원의 하기 실시예에서 기술된 바와 같이, 2'-DMAOE로 또한 공지된, 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 그룹, 및 본원의 하기 실시예에 기술된 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(또한 당해 분야에서 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로서 공지됨), 즉, 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$를 포함한다.

[0085] 다른 바람직한 변형은 2'-메톡시(2'-OCH_3), 2'-아미노프로폭시 (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) 및 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. 유사한 변형은 또한 dsRNA 상의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오타이드 또는 2'-5' 연결된 dsRNA내의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. dsRNA는 또한 펜토푸라노실 당 대신에 사이클로부틸 잔기와 같은 당 모사체를 가질 수 있다. 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는, 이중 특정의 것이 본 출원과 공동 소유이고 이의 각각의 전문이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호; 제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,658,873호; 제5,670,633호; 및 제5,700,920호를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0086] dsRNA는 또한 뉴클레오염기(종종 당해분야에서 단순히 "염기"로 언급됨) 변형 또는 치환을 포함할 수 있다. 본원에 사용되는 "변형되지 않은" 또는 "천연의" 뉴클레오염기는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 사이토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형된 뉴클레오염기는 5-메틸사이토신(5-me-C), 5-하이드록시메틸 사이토신, 크산틴, 하이폭산틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및, 아데닌 및 구아닌의 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티미딘 및 2-티오사이토신, 5-할로우라실 및 사이토신, 5-프로피닐 우라실 및 사이토신, 6-아조 우라실, 사이토신 및 티미딘, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 사이토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌을 포함한다. 추가의 뉴클레오염기는 미국 특허 제3,687,808호에 기술된 것들, 문헌(참조: The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990)에 기술된 것들, 문헌(참조: Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613)에 기술된 것들, 및 문헌(참조: Sanghvi, Y S., Chapter 15, DsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993)에 기술된 것들을 포함한다. 특정의 이들 뉴클레오염기는 본 발명에서 특징화된 올리고머 화합물의 결합 친화성을 증가시키는데 특히 유용하다. 이들은 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐사이토신을 포함하는, 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린을 포함한다. 5-메틸사이토신 치환체는 핵산 듀플렉스 안정성을 0.6 내지 1.2 ℃까지 증가시키는 것으로 밝혀졌으며(참조: Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., DsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278), 심지어 보다 특히 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 결합되는 경우 예시적인 염기 치환이다.

[0087] 특정의 위에서 언급한 변형된 뉴클레오염기 및 또한 다른 변형된 뉴클레오염기의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는, 이의 각각이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제3,687,808호, 및 미국 특허 제4,845,205호; 제5,130,30호; 제5,134,066호; 제5,175,273호; 제5,367,066호; 제5,432,272호; 제5,457,187호; 제5,459,255호; 제5,484,908호; 제5,502,177호; 제5,525,711호; 제5,552,540호; 제5,587,469호; 제5,594,121호, 제5,596,091호; 제5,614,617호; 및 제5,681,941호, 및 본원에 참조로 또한 인용된 미국 특허 제5,750,692호를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0088] 접합체

[0089] 본 발명의 dsRNA의 다른 변형은 dsRNA에 dsRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키는 하나 이상의 잔기 또는 접합체의 화학적 연결을 포함한다. 이러한 잔기는 콜레스테롤 잔기(참조: Letsinger et al., Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), 콜산(참조: Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), 티오에테르, 예를 들면, 베릴-S-트리틸티올(참조: Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), 티오콜레스테롤(참조: Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), 지방족 쇄, 예를 들면, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(참조: Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49-54), 인지질, 예를 들면, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3H-포스포네이트(참조: Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), 폴리아미드 또는 폴리에틸렌 글리콜 쇄(참조: Manoharan et al., 뉴클레오사이드 & nucleotides, 1995, 14:969-973), 또는 아다만탄 아세트산(참조: Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), 팔미틸 잔기(참조: Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카보닐옥시콜레스테롤 잔기(참조: Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0090] 이러한 dsRNA 접합체의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는, 이의 각각이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제4,828,979호; 제4,948,882호; 제5,218,105호; 제5,525,465호; 재5,541,313호; 제5,545,730호; 제5,552,538호; 제5,578,717호, 제5,580,731호; 제5,591,584호; 제5,109,124호; 제5,118,802호; 제5,138,045호; 제5,414,077호; 제5,486,603호; 제5,512,439호; 제5,578,718호; 제5,608,046호; 제4,587,044호; 제4,605,735호; 제4,667,025호; 제4,762,779호; 제4,789,737호; 제4,824,941호; 제4,835,263호; 제4,876,335호; 제4,904,582호; 제4,958,013호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,245,022호; 제5,254,469호; 제5,258,506호; 제5,262,536호; 제5,272,250호; 제5,292,873호; 제5,317,098호; 제5,371,241호, 제5,391,723호; 제5,416,203호, 제5,451,463호; 제5,510,475호; 제5,512,667호; 제5,514,785호; 제5,565,552호; 제5,567,810호; 제5,574,142호; 제5,585,481호; 제5,587,371호; 제5,595,726호; 제5,597,696호; 제5,599,923호; 제5,599,928호 및 제5,688,941호를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0091] 제공된 화합물에서 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없으며, 실제로 위에서 언급한 변형 중 하나 이상이 단일 화합물내에 혼입되거나 심지어 dsRNA내에 단일 뉴클레오사이드에서 혼입될 수 있다. 본 발명은 또한 키메라 화합물인 dsRNA 화합물을 포함한다. 본 발명의 내용에서 "키메라" dsRNA 화합물 또는 "키메라"는 dsRNA 화합물, 특히, 각각 적어도 하나의 단량체 단위, 즉, dsRNA의 경우에 뉴클레오타이드로 구성된, 2개 이상의 화학적으로 구별되는 영역을 함유하는 dsRNA이다. 이들 dsRNA는 통상적으로, dsRNA가 변형됨으로써 dsRNA에 대해 뉴클레아제 분해에 대해 증가된 내성, 증가된 세포 흡수 및/또는 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화성을 부여하는 적어도 하나의 영역을 함유한다. dsRNA의 추가의 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 하이브리드를 분해할 수 있는 효소에 대한 기질로서 제공될 수 있다. 예를 들면, RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 쇄를 분해하는 세포 엔도뉴클레아제이다. 따라서, RNase H의 활성화는 RNA 표적의 절단을 일으킴으로써 유전자 발현의 dsRNA 억제의 효능을 현저히 향상시킨다. 결과적으로, 키메라 dsRNA가 사용되는 경우, 동일한 표적 영역에 대해 하이브리드화하는 포스포로티오에이트 데옥시dsRNA와 비교하여, 필적하는 결과가 흔히 보다 짧은 dsRNA를 사용하여 수득될 수 있다.

[0092] RNA 표적의 절단은 일상적으로 겔 전기영동 및 필요에 따라, 당해 분야에 공지된 관련 핵산 하이브리드화 기술에 의해 검출될 수 있다. dsRNA의 표적 mRNA 상의 절단 위치는 당해 분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 공지된 방법, 예를 들면, 모든 목적을 위해 본원에서 참조로 인용된 문헌(참조: Soutschek et al., *Nature*; 2004, Vol. 432, pp. 173-178)에 기술된 5'-RACE 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 하나의 양태에서, 사우츠쉐크(Soutschek) 등에 의해 기술된 5'-RACE 방법을 사용하여 서열번호 1331(NM_000371.3)의 636번 위치에서 구아닌 뉴클레오타이드와 서열번호 1331의 637번 위치에서 아데닌 뉴클레오타이드 사이에서 TTR mRNA를 절단하는 것을 측정하였다. 하나의 양태에서, ALN-18328은 서열번호 1331의 637번 위치에서의 아데닌 뉴클레오타이드와 서열번호 1331의 638번 위치의 구아닌 뉴클레오타이드 사이에서 TTR mRNA를 절단하지 않음이 측정되었다.

[0093] 특정 예에서, dsRNA는 비-리간드 그룹에 의해 변형될 수 있다. 다수의 비-리간드 분자는 dsRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키기 위해 dsRNA에 접합되며, 이러한 접합을 수행하기 위한 과정은 과학 문헌에서 이용가능한다. 이러한 비-리간드 잔기는 지질 잔기, 예를 들면, 콜레스테롤(참조: Letsinger *et al.*, Proc.

Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553), 콜산(참조:Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053), 티오에테르, 예를 들면, 헥실-S-트리틸티올(참조: Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765), 티오콜레스테롤(참조: Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533), 지방족 쇄, 예를 들면, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(참조: Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J., 1991, 10:111; Kabanov *et al.*, FEBS Lett., 1990, 259:327; Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49), 인지질, 예를 들면, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(참조; Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 쇄(참조: Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969), 또는 아다만탄 아세트산(참조: Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), 팔미틸 잔기(참조: Mishra *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카보닐-옥시콜레스테롤 잔기(참조: Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923)를 포함한다. 이러한 dsRNA 접합체의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 상기 열거되어 있다. 대표적인 접합 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치에서 아미노링커(aminolinker)를 지닌 dsRNA의 합성을 포함한다. 이후에, 아미노 그룹을 적절한 커플링 또는 활성화 시약을 사용하여 접합될 분자와 반응시킨다. 접합 반응은 여전히 고체 지지에체 결합된 dsRNA를 사용하거나 용액 상 속에서 dsRNA의 분해에 따라 수행할 수 있다. HPLC에 의한 dsRNA 접합체의 정제는 통상적으로 순수한 접합체를 제공한다.

[0094] dsRNA를 암호화한 벡터

[0095] 다른 측면에서, TTR dsRNA 분자는 DNA 또는 RNA 벡터내로 삽입된 전사 단위로부터 발현된다[참조: 예를 들면, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), **12**:5-10; Skillern, A., *et al.*, International PCT Publication No. WO 00/22113, Conrad, International PCT Publication No. WO 00/22114, 및 Conrad, 미국 특허 제6,054,299호]. 이들 도입유전자는 선형 작제물, 환형 플라스미드 또는 바이러스 벡터로서 도입될 수 있으며, 이들은 숙주 게놈내로 통합된 도입유전자로서 혼입되어 유전될 수 있다. 도입유전자는 또한 이것이 염색체외 플라스미드로서 유전되도록 작제될 수 있다[참조: Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) **92**:1292].

[0096] dsRNA의 개개의 쇄는 2개의 별도의 발현 벡터상에서 프로모터에 의해 전사되어 표적 세포내로 공동-형질감염될 수 있다. 달리는, dsRNA의 각각의 개개 쇄는 프로모터에 의해 전사될 수 있으며 이들 둘다는 동일한 발현 플라스미드상에 위치한다. 하나의 양태에서, dsRNA는 링커 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 결합된 역전된 반복물(inverted repeat)로서 발현됨으로써 dsRNA는 스템(stem) 및 루프(loop) 구조를 갖는다.

[0097] 재조합 dsRNA 발현 벡터는 일반적으로 DNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터이다. dsRNA 발현 바이러스 벡터는 아데노-관련 바이러스[검토를 위한 참조: Muzyczka, *et al.*, *Curr. Topics Micro. Immunol.* (1992) 158:97-129)]; 아데노바이러스[참조: 예를 들면, Berkner, *et al.*, BioTechniques (1998) 6:616), Rosenfeld *et al.* (1991, Science 252:431-434), 및 Rosenfeld *et al.* (1992), *Cell* 68:143-155)]; 또는 알파바이러스 및 당해 분야에 공지된 기타의 것들을 기준으로하여 작제할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 레트로바이러스는 내피세포를 포함하는 많은 상이한 세포 유형내로 각종 유전자를 시험관내 및/또는 생체내에서 도입시키는데 사용하여 왔다[참조: 예를 들면, Eglitis, *et al.*, *Science* (1985) 230:1395-1398; Danos and Mulligan, *Proc. NatI. Acad. Sci. USA* (1998) 85:6460-6464; Wilson *et al.*, 1988, Proc. NatI. Acad. Sci. USA 85:3014-3018; Armentano *et al.*, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:61416145; Huber *et al.*, 1991, Proc. NatI. Acad. Sci. USA 88:8039-8043; Ferry *et al.*, 1991, Proc. NatI. Acad. Sci. USA 88:8377-8381; Chowdhury *et al.*, 1991, Science 254:1802-1805; van Beusechem. *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7640-19; Kay *et al.*, 1992, Human Gene Therapy 3:641-647; Dai *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10892-10895; Hwu *et al.*, 1993, J. Immunol. 150:4104-4115; 미국 특허 제4,868,116호; 미국 특허 제4,980,286호; PCT 출원 제WO 89/07136호; PCT 출원 제WO 89/02468호; PCT 출원 제WO 89/05345호; 및 PCT 출원 제WO 92/07573호]. 세포의 게놈내로 삽입된 유전자를 형질유도하여 발현할 수 있는 재조합 레트로바이러스 벡터는 재조합 레트로바이러스 게놈을 PA317 및 Psi-CRIP와 같은 적합한 패키징 세포주내로 형질감염시켜 생산할 수 있다[참조: Comette *et al.*, 1991, Human Gene Therapy 2:5-10; Cone *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6349]. 재조합 아데노바이러스 벡터를 사용하여 민감한 숙주(예: 래트, 햄스터, 개 및 침팬지)에서 광범위한 세포 및 조직을 감염시키는데 사용할 수 있고(참조: Hsu *et al.*, 1992, J. Infectious Disease, 166:769), 또한 감염을 위해 유사분열적으로 활성인 세포가 요구되지 않는다는 장점을 지닌다.

[0098] 발현될 dsRNA 분자(들)에 대한 암호화 서열을 허용할 수 있는 어떠한 바이러스 벡터, 예를 들면, 아데노바이러스(AV)로부터 기원한 벡터; 아데노-관련 바이러스(AAV); 레트로바이러스[예: 렌티바이러스(LV),

라브도바이러스, 쥐 백혈병 바이러스]; 헤르페스 바이러스 등으로부터 기원한 벡터를 사용할 수 있다. 바이러스 벡터의 향성(tropism)은 엔벨로프(envelope) 단백질, 또는 다른 바이러스로부터의 다른 표면 항원으로 슈도타이핑(pseudotyping)하거나, 경우에 따라 상이한 바이러스 캡시드 단백질을 치환함으로써 변형시킬 수 있다.

[0099] 본 발명에서 특징화된 렌티바이러스 벡터는 수포성 구내염 바이러스(vesicular stomatitis virus: VSV), 래비스, 에볼라, 모콜라 등으로부터의 표면 단백질로 슈도타이핑할 수 있다. 본 발명에서 특징화된 AAV 벡터는 벡터를 가공하여 상이한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하도록 함으로써 상이한 세포를 표적화하도록 제조할 수 있다. 예를 들어, 혈청형 2 게놈상에서 혈청형 2 캡시드를 발현하는 AAV 벡터는 AAV 2/2로 명명된다. AAV 2/2 벡터내 이러한 혈청형 2 캡시드 유전자는 혈청형 5 캡시드 유전자에 의해 치환되어 AAV 2/5 벡터를 생산할 수 있다. 상이한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하는 AAV 벡터를 작제하기 위한 기술은, 이의 전체 기재내용이 본원에 참조로 인용된, 당해 분야의 기술[참조: 예를 들면, Rabinowitz J E *et al*. (2002), J Virol 76:791-801]내에 있다.

[0100] 본 발명에서 사용하기에 적합한 재조합 바이러스 벡터의 선택, dsRNA를 발현시키기 위한 핵산 서열의 벡터내로의 삽입 방법, 및 바이러스 벡터를 목적 세포내로 전달하는 방법은 당해 분야의 기술내에 있다[참조: 예를 들면, 이의 전체 기재내용이 본원에 참조로 인용된, Dornburg R (1995), Gene Therap. 2: 301-310; Eglitis M (1988), Biotechniques 6: 608-614; Miller A D (1990), Hum Gene Therap. 1: 5-14; Anderson W F (1998), Nature 392: 25-30; 및 Rubinson D *et al*., Nat. Genet. 33: 401-406].

[0101] 바이러스 벡터는 AV 및 AAV로부터 기원할 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명에서 특징화된 dsRNA는, 예를 들면, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터를 갖는 재조합 AAV 벡터로부터의 2개의 별개의, 상보성 일본쇄 RNA 분자로서 발현된다.

[0102] 본 발명에서 특징화된 dsRNA를 발현하기에 적합한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터를 작제하는 방법, 및 당해 벡터를 표적 세포내로 전달하는 방법은 문헌[참조: Xia H *et al*. (2002), *Nat. Biotech*. 20: 1006-1010]에 기술되어 있다.

[0103] 본 발명에서 특징화된 dsRNA를 발현하기에 적합한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터를 작제하는 방법, 및 당해 벡터를 표적 세포내로 전달하는 방법은, 이의 전체 기재내용이 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: Samulski R *et al*. (1987), J. Virol. 61: 3096-3101; Fisher K J *et al*. (1996), J. Virol, 70: 520-532; Samulski R *et al*. (1989), J. Virol. 63: 3822-3826; 미국 특허 제5,252,479호; 미국 특허 제5,139,941호; 국제 특허원 제WO 94/13788호; 및 국제 특허원 제WO 93/24641호]에 기술되어 있다.

[0104] 본 발명에서 특징화된 DNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터내에서 dsRNA 발현을 구동시키는 프로모터는 진핵세포 RNA 폴리머라제 I(예: 리보솜 RNA 프로모터), RNA 폴리머라제 II(예: CMV 초기 프로모터 또는 액틴 프로모터 또는 U1 snRNA 프로모터) 또는 일반적으로 RNA 폴리머라제 III 프로모터(예: U6 snRNA 또는 7SK RNA 프로모터) 또는 원핵세포 프로모터, 예를 들면, T7 프로모터일 수 있으며, 단, 발현 플라스미드는 또한 T7 프로모터로부터 전사에 요구된 T7 RNA 폴리머라제를 암호화한다. 프로모터는 또한 췌장으로 도입유전자 발현을 지시할 수 있다[참조: 예를 들면, 췌장용 인슐린 조절 서열(Bucchini *et al*., 1986, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:2511-2515)].

[0105] 또한, 도입유전자의 발현은, 예를 들면, 유도성 조절 서열 및, 특정의 생리학적 조절인자, 예를 들면, 혈행 글루코즈 농도, 또는 호르몬(참조: Docherty *et al*., 1994, FASEB J. 8:20-24)에 대해 민감성인 조절 서열과 같은 발현 시스템을 사용함으로써 정확하게 조절할 수 있다. 세포 또는 포유동물에서 도입유전자 발현의 조절에 적합한 이러한 유도성 발현 시스템은 엑다이손에 의한, 에스트로겐, 프로게스테론, 테트라사이클린, 이량체화의 화학적 유도인자 및 이소프로필-베타-D1-티오갈락토피라노시드(EPTG)에 의한 조절을 포함한다. 당해 분야의 숙련가는 dsRNA 도입유전자의 의도된 사용을 기초로 하는 적절한 조절/프로모터 서열을 선택할 수 있을 것이다.

[0106] 일반적으로, dsRNA 분자를 발현할 수 있는 재조합 벡터는 하기 기술한 바와 같이 전달되며, 표적 세포에서 지속된다. 달리는, dsRNA 분자의 일시적인 발현을 위해 제공되는 바이러스 벡터가 사용될 수 있다. 이러한 벡터는 경우에 따라 반복적으로 투여될 수 있다. 일단 발현되면, dsRNA는 표적 RNA에 결합하여 이의 기능 또는 발현을 조절한다. dsRNA 발현 벡터의 전달은 정맥내 또는 근육내 투여, 환자로부터 체외-이식된 표적 세포로의 투여에 이은 환자내로의 재도입에 의해, 또는 바람직한 표적 세포내로의 도입을 허용하는 어떠한 다른 수단에 의해서와 같이 전신계적일 수 있다.

[0107] dsRNA 발현 DNA 플라스미드는 양이온성 지질 담체(예: 올리고펙타민) 또는 비-양이온성 지질계 담체(예:

Transit-TKO™)와의 복합체로서 표적 세포내로 통상적으로 형질감염된다. 단일 TTR 유전자 또는 다중 TTR 유전자의 상이한 영역을 수주 이상의 기간에 걸쳐 표적화하는 dsRNA-매개된 녹다운(knockdown)을 위한 다중 지질 형질감염이 본 발명에 의해 또한 고려된다. 벡터의 숙주 세포내로의 성공적인 도입은 각종 공지된 방법을 사용하여 모니터링할 수 있다. 예를 들면, 일시적인 형질감염을 녹색 형광성 단백질(GFP)과 같은 형광성 마커와 같은 리포터로 시그널링할 수 있다. 생체외에서 세포의 안정한 형질감염은 하이그로마이신 B 내성과 같은 특정 환경 인자(예: 항생제 및 약물)에 대해 내성을 갖는 형질감염된 세포를 제공하는 마커를 사용하여 보증할 수 있다.

[0108] TTR 특이적인 dsRNA 분자는 또한 벡터내로 삽입하여 사람 환자용 유전자 치료요법 벡터로서 사용될 수 있다. 유전자 치료요법 벡터는 대상체에게, 예를 들면, 정맥내 주사, 국소 투여(참조: 미국 특허 제5,328,470호)에 의해 또는 정위 주사(참조: 예를 들면, Chen *et al*. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3054-3057)에 의해 전달될 수 있다. 유전자 치료요법 벡터의 약제학적 제제는 허용되는 희석제내 유전자 치료요법 벡터를 포함할 수 있거나, 유전자 전달 비히클이 봉매(embedding)된 서방출 매트릭스를 포함할 수 있다. 달리는, 완전한 유전자 전달 벡터가, 재조합 세포, 예를 들면, 레트로바이러스 벡터로부터 완전하게 생산될 수 있는 경우, 약제학적 제제는 유전자 전달 시스템을 생산하는 하나 이상의 세포를 포함할 수 있다.

[0109] **III. dsRNA를 함유하는 약제학적 조성물**

[0110] 하나의 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은, dsRNA, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. dsRNA를 함유하는 약제학적 조성물은 TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정과 같은, TTR 유전자의 발현 또는 활성과 관련된 질병 또는 질환을 치료하는데 유용하다. 이러한 약제학적 조성물은 전달 방식을 기준으로 하여 제형화된다. 하나의 예는 비경구 전달을 통해, 예를 들면, 정맥내(IV) 전달에 의한 전신계적 투여용으로 제형화된 조성물이다. 다른 예는, 예를 들면, 연속 펌프 주입과 같은 뇌 속으로의 주입에 의한 뇌 실질(parenchyma)내로의 직접적인 전달을 위해 제형화된 조성물이다.

[0111] 본원에서 특징화된 약제학적 조성물은 TTR 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 용량으로 투여된다.

[0112] 일반적으로, dsRNA의 적합한 투여량은 1일당 수용체의 체중 kg당 0.01 내지 200.0mg의 범위, 일반적으로 1일당 체중 kg당 1 내지 50 mg의 범위일 것이다. 예를 들어, dsRNA는 단일 투여량 당 0.0059 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.0295 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.0590 mg/kg, 0.163 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.543 mg/kg, 0.5900 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.628 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 또는 50 mg/kg으로 투여될 수 있다.

[0113] 하나의 양태에서, 용량은 0.01 내지 0.2 mg/kg이다. 예를 들어, dsRNA는 0.01 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.07 mg/kg 0.08 mg/kg 0.09 mg/kg , 0.10 mg/kg, 0.11 mg/kg, 0.12 mg/kg, 0.13 mg/kg, 0.14 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.16 mg/kg, 0.17 mg/kg, 0.18 mg/kg, 0.19 mg/kg, 또는 0.20 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0114] 하나의 양태에서, 용량은 0.005 mg/kg 내지 1.628 mg/kg이다. 예를 들어, dsRNA는 0.0059 mg/kg, 0.0295 mg/kg, 0.0590 mg/kg, 0.163 mg/kg, 0.543 mg/kg, 0.5900 mg/kg, 또는 1.628 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0115] 하나의 양태에서, 용량은 0.2 mg/kg 내지 1.5 mg/kg이다. 예를 들면, dsRNA는 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 또는 1.5 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0116] 약제학적 조성물은 매일 1회 투여할 수 있거나, dsRNA는 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3회 이상의 분할 투여량으로 투여될 수 있거나, 심지어 제어 방출 제형을 통한 연속 주입 또는 전달을 사용하여 투여할 수 있다. 이 경우, 각각의 분할 투여량 속에 함유된 dsRNA는 총 1일 용량을 달성하기 위해 상응하게 더 적어야 한다. 용량 단위는 또한, 예를 들면, 수일 기간에 걸쳐 dsRNA의 지연 방출을 제공하는 편리한 지연 방출 제형을 사용하여 수일에 걸친 전달을 위해 합성될 수 있다. 지연 방출 제형은 당해 분야에 잘 공지되어 있으며 본 발명의 제제와 함께 사용될 수 있는 것과 같이 특정 부위에서 제제를 전달하기에 특히 유용하다. 당해 양태에서, 용량 단위는 상응하는 다수의 1일 투여량을 함유한다.

[0117] TTR 수준에 있어서 단일 투여량의 효과는 길게 지속되므로, 후속적인 투여량은 3, 4 또는 5일 이하의 간격, 또는 1, 2, 3 또는 4주 이하의 간격, 또는 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주 이하의 간격으로 투여된다.

[0118] 당해 분야의 숙련가들은, 질병 또는 질환의 중증도, 선행 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 다른 질병을 포함하나 이에 한정되지 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는데 요구되는 용량 및 시간에 영향을 미칠 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 치료학적 유효량의 조성물을 사용한 대상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 본 발명에 포함된 개개의 dsRNA에 대한 유효 용량 및 생체내 반감기의 추정은 통상의 방법을 사용하거나 본원의 특정 부분에서 기술된 바와 같이, 적절한 동물 모델을 사용한 생체내 시험을 기초로 하여 달성할 수 있다.

[0119] 마우스 유전학에 있어서의 발전은 TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정과 같은 각종 사람 질병의 연구를 위한 다수의 마우스 모델을 생성하여 왔다. 이러한 모델은 dsRNA의 생체내 시험, 및 치료학적 유효 투여량을 측정하는데 사용된다. 적합한 마우스 모델은, 예를 들면, 사람 TTR을 발현하는 플라스미드를 함유하는 마우스이다. 또 다른 적합한 마우스 모델은 사람 TTR을 발현하는 도입유전자를 수반하는 유전자도입 마우스이다.

[0120] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터를 사람에서 사용하기 위한 용량 범위를 제형화하는데 사용할 수 있다. 본 발명에서 특징화된 조성물의 용량은 일반적으로, 독성이 거의 없거나 없는 ED50을 포함하는 순환하는 농도의 범위내에 있다. 용량은 사용된 용량형 및 이용한 투여 경로에 따라 당해 범위내에서 변할 수 있다. 본 발명에서 특징화된 방법에 사용된 임의의 화합물의 경우, 치료학적 유효 투여량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정할 수 있다. 투여량은 동물 모델에서 제형화되어 화합물 또는 경우에 따라, 세포 배양물 속에서 측정한 바에 의하면 IC50(즉, 증상의 최대 억제의 1/2을 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 표적 서열의 폴리펩타이드 생성물의 순환하는 혈장 농도 범위(예를 들면, 폴리펩타이드의 감소된 농도를 달성하는 범위)를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 이러한 정보는 사람에서 유용한 투여량을 보다 정확하게 측정하기 위해 사용될 수 있다. 혈장에서의 수준은, 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피로 측정할 수 있다.

[0121] 본 발명에서 특징화된 dsRNA는 표적 유전자 발현에 의해 매개된 병리학적 과정을 치료하는데 있어 효과적인 다른 공지된 제제와 함께 투여될 수 있다. 어떠한 상황에서도, 투여하는 주치의는 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 효능의 표준 척도를 사용하여 관찰한 결과를 토대로 하여 dsRNA 투여량 및 투여 시간을 조절할 수 있다.

[0122] 투여

[0123] 본 발명은 또한 본 발명에서 특징화된 dsRNA 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물은, 국소 또는 전신계적 치료가 바람직한지에 따라서 및 치료될 부위에 따라서 다수의 방법으로 투여될 수 있다. 투여는 국소, 폐, 예를 들면, 분무기에 의한 것을 포함하는 에어로졸제 또는 산제의 흡입 또는 통기; 기관내, 비강내, 피하 및 경피, 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들면, 실질내, 척추강내 또는 심실내 투여를 포함한다.

[0124] dsRNA는 간(예를 들면, 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적화하는 방식으로 전달될 수 있다.

[0125] 본 발명은 뇌로 직접 주사함으로써 전달할 수 있는 약제학적 조성물을 포함한다. 이러한 주사는 뇌의 특정 영역(예: 흑색질, 피질, 해마, 선조체, 또는 창백핵)내로 정위 주사하여 달성하거나, dsRNA를 중추신경계의 다수 영역(예: 뇌의 다수 영역 및/또는 척수)내로 전달할 수 있다. dsRNA는 또한 뇌의 확산 영역내로 전달(예: 뇌의 피질내로의 확산 전달)할 수 있다.

[0126] 하나의 양태에서, TTR을 표적화하는 dsRNA는 조직, 예를 들면, 뇌, 예를 들면, 뇌의 흑색질, 피질, 해마, 선조체, 뇌들보 또는 창백핵에 이식된 한쪽 말단을 갖는 캐뉼라 또는 기타 전달 장치의 수단에 의해 전달할 수 있다. 캐뉼라는 dsRNA 조성물의 저장기에 연결될 수 있다. 유동 또는 전달은 펌프, 예를 들면, 알제트 펌프(Alzet pump)[제조원: 두렉트(Durect), 캘리포니아 쿠퍼티노 소재]와 같은 삼투압 펌프 또는 미니펌프에 의해 매개될 수 있다. 하나의 양태에서, 펌프 및 저장기는 조직으로부터 떨어진 부위, 예를 들면, 복부에 이식되며, 전달은 펌프 또는 저장기로부터 방출 부위로 도관 연결에 의해 수행된다. 뇌내로 dsRNA 조성물의 주입은 수시간 또는 수일, 예를 들면, 1, 2, 3, 5, 또는 7일 이상 동안에 걸쳐 이루어질 수 있다. 뇌로의 전달을 위한 장치는, 예를 들면, 미국 특허 제6,093,180호 및 제5,814,014호에 기술되어 있다.

[0127] 국소 투여용 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치제, 연고제, 로션제, 크림제, 겔제, 점적제, 좌제, 스프레이제, 액제 및 산제를 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 기재, 증점제 등이 필수적이거나 바람직할 수 있다. 도포된 콘돔, 장갑 등이 또한 유용할 수 있다. 적합한 국소 제형은, 본 발명에서

특징화된 dsRNA가 지질, 리포좀, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 표면활성제와 같은 국소 전달제와 혼합된 것들을 포함한다. 적합한 지질 및 리포좀은 중성(예: 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예: 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예: 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)을 포함한다. 본 발명에서 특징화된 dsRNA는 리포좀내에 봉입될 수 있거나 이에 대해, 특히 양이온성 리포좀에 대해 복합체를 형성할 수 있다. 달리는, dsRNA는 지질, 특히 양이온성 지질과 복합체화될 수 있다. 적합한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린 또는 C_{1-10} 알킬 에스테르(예: 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세라이드, 디글리세라이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 국소 제형은 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제6,747,014호에 기술되어 있다.

[0128] 리포좀 제형

[0129] 약물의 제형화를 위해 연구 및 사용되어 왔던 미세유제 외에 많은 구조화된 표면 구조물이 존재한다. 이들은 단층, 마이셀(micelle), 이중층 및 소낭을 포함한다. 리포좀과 같은 소낭은, 이들이 약물 전달 관점으로부터 제공하는 이들의 특이성 및 작용 기간으로 인하여 크게 관심이 집중되고 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "리포좀"은 구형 이중층 또는 이중층내에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 의미한다.

[0130] 리포좀은 친지성 물질 및 수성 내부로부터 형성된 막을 갖는 단일라멜라 또는 다중라멜라 소낭이다. 수성 부위는 전달될 조성물을 함유한다. 양이온성 리포좀은 세포벽에 융합될 수 있는 장점을 지닌다. 비-양이온성 리포좀은, 세포벽과 효율적으로 융합할 수 없지만, 생체내에서 대식구에 의해 흡수된다.

[0131] 온전한 포유동물 피부를 통과하기 위하여, 액체 소낭은, 각각 직경이 50nm 미만인 일련의 미세 공극을 적합한 경피 구배의 영향하에서 통과하여야 한다. 따라서, 고도로 변형가능하고 이러한 미세 공극을 통과할 수 있는 리포좀을 사용하는 것이 바람직하다.

[0132] 리포좀의 추가의 장점은 천연 인지질로부터 수득된 리포좀이 생적합성이고 생분해성이며; 리포좀이 광범위한 물 및 지질 가용성 약물을 혼입시킬 수 있고; 리포좀이 이들의 내부 구획내 봉입된 약물을 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다는 것이다[참조: Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245]. 리포좀 제형의 제조시 주요한 고려대상은 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 리포좀의 수성 용적이다.

[0133] 리포좀은 활성 성분을 작용 부위로 이전 및 전달하는데 유용하다. 리포좀 막은 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포좀이 조직에 적용되는 경우, 리포좀은 세포 막과 합쳐지기 시작하고 리포좀과 세포의 합쳐짐이 진행되면서, 리포좀 성분들은, 활성제가 작용할 수 있는 세포내로 비워지게 된다.

[0134] 리포좀 제형은 많은 약물에 대한 전달 방식으로서 집중적인 연구 대상이 되어 왔다. 국소 투여를 위해, 리포좀은 다른 제형보다 몇가지 장점이 존재한다는 증거가 커지고 있다. 이러한 장점은 투여된 약물의 높은 전신계적 흡수와 관련된 감소된 부작용, 바람직한 표적에서 투여된 약물의 증가된 축적, 및 친수성 및 소수성 둘다인 광범위한 약물의 피부내로의 투여능을 포함한다.

[0135] 몇가지 보고는 고분자량 DNA를 포함하는 제제를 피부내로 전달하기 위한 리포좀의 능력을 상세히 기술하여 왔다. 진통제, 항체, 호르몬 및 고-분자량 DNA를 포함하는 화합물은 피부에 투여되어 왔다. 대부분의 적용은 상부 표피의 표적화를 일으켰다.

[0136] 리포좀은 2개의 광범위한 부류에 속한다. 양이온성 리포좀은 음으로 하전된 DNA 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성하는 양으로 하전된 리포좀이다. 양으로 하전된 DNA/리포좀 복합체는 음으로 하전된 세포 표면에 결합하여 엔도솜(endosome)내에서 내부화된다. 엔도솜내에서의 산성 pH로 인하여, 리포좀은 파괴되어 이들의 성분들을 세포 세포질내로 방출한다(참조: Wang *et al*., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985).

[0137] pH-민감성이거나 음으로 하전된 리포좀은 이와 복합체를 형성하기 보다는 DNA를 포착(entrap)한다. DNA 및 지질 둘다는 유사하게 하전되어 있으므로, 복합체 형성보다는 반발이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 DNA는 이들 리포좀의 수성 내부에 포착된다. pH-민감성 리포좀을 사용하여 티미딘 키나제 유전자를 암호화하는 DNA를 배양물내 세포 단층으로 전달하여 왔다. 외인성 유전자의 발현은 표적 세포에서 검출되었다(참조: Zhou *et*

al., Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274).

[0138] 하나의 주요 유형의 리포좀 조성물은 천연적으로 기원하는 포스파티딜콜린 외에 인지질을 포함한다. 예를 들어, 천연 리포좀 조성물은 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포좀 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면, 음이온성 융합생성 리포좀은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포좀 조성물은 대두 포스파티딜콜린(PC), 및 난황 PC와 같은 포스파티딜콜린(PC)로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.

[0139] 몇가지 연구에서 피부에 대한 리포좀 약물 제형의 국소 전달을 평가하였다. 인터페론을 함유하는 리포좀의 기니아 피그 피부로의 적용은 피부 헤르페스 궤양의 감소를 일으킨 반면 다른 수단(예: 액제 또는 유제로서)을 통한 인터페론의 전달은 효과적이지 않았다(참조: Weiner *et al*., Journal of Drug Targeting, 1992, 2, 405-410). 또한, 추가의 연구에서 리포좀 제형의 일부로서 투여된 인터페론의 효능을 수성 시스템을 사용한 인터페론의 투여에 대해 시험하고, 리포좀 제형이 수성 투여보다 우수하다고 결론지었다(참조: du Plessis *et al*., Antiviral Research, 1992, 18, 259-265).

[0140] 비-이온성 리포좀 시스템, 특히 비-이온성 표면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을 또한 시험하여 피부로의 약물의 전달시 이들의 유용성을 측정하였다. Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 사용하여 사이클로스포린-A를 마우스 피부의 표피로 전달하였다. 결과는, 이러한 비-이온성 리포좀 시스템이 사이클로스포린-A를 피부의 상이한 층으로 침착시키는 것을 촉진하는데 효과적임을 나타내었다(참조: Hu *et al*. S.T.P.Pharma. Sci., 1994, 4, 6, 466).

[0141] 리포좀은 또한 "입체적으로 안정한" 리포좀을 포함하며, 본원에 사용되는 당해 용어는, 리포좀내로 혼입되는 경우, 이러한 특정 지질을 결여한 리포좀과 비교하여 향상된 순환 생애를 일으키는 하나 이상의 특정 지질을 포함하는 리포좀을 말한다. 입체적으로 안정화된 리포좀의 예는, 리포좀(A)의 소낭-형성 지질 부위의 일부분이 모노시알로강글리오사이드 G_{M1}과 같은 하나 이상의 당지질을 포함하거나, (B) 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 잔기와 같은 하나 이상의 친수성 중합체로 유도체화된 것들이다. 어떠한 이론에도 얽매이는 것을 원치 않으며, 당해 분야에서, 강글리오사이드, 스핑고마이엘린 또는 PEG-유도체화된 지질을 함유하는 적어도 입체적으로 안정화된 리포좀의 경우, 이들 입체적으로 안정화된 리포좀의 향상된 순환 반감기는 세망내피계(RES)의 세포내로 감소된 흡수로부터 기원하는 것으로 고려된다(참조; Allen *et al*., FEBS Letters, 1987, 223, 42; Wu *et al*., Cancer Research, 1993, 53, 3765).

[0142] 하나 이상의 당지질을 포함하는 각종 리포좀이 당해 분야에 공지되어 있다. 문헌(참조: Papahadjopoulos *et al*., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64)은 리포좀의 혈액 반감기를 개선시키는 모노시알로강그리오사이드 G_{M1}, 갈락토세레브로사이드 설페이트 및 포스파티딜이노시톨의 능력을 보고하였다. 이들 발견은 가비즌(Gabizon) 등의 문헌(참조: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949)에 의해 상세히 설명되었다. 둘 다 알렌(Allen) 등의 소유인 미국 특허 제4,837,028호 및 제WO 88/04924호는 (1) 스핑고마이엘린 및 (2) 강글리오사이드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로사이드 설페이트 에스테르를 포함하는 리포좀을 기재하고 있다. 미국 특허 제5,543,152호(Webb *et al*.)는 스핑고마이엘린을 포함하는 리포좀을 기재하고 있다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포좀은 제WO 97/13499호(Lim *et al*)에 기재되어 있다.

[0143] 하나 이상의 친수성 중합체로 유도체화된 지질을 포함하는 많은 리포좀 및 이의 제조 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 스나모토(Sunamoto) 등은 문헌(참조: Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 2778)에서 비이온성 세제, PEG 잔기를 함유하는 $2C_{1215G}$을 포함하는 리포좀을 기술하였다. 일룸(Illum) 등은 문헌(참조: FEBS Lett., 1984, 167, 79)에서 중합체성 글리콜을 갖는 폴리스티렌 입자의 친수성 피복물이 현저히 향상된 혈액 반감기를 일으킴을 나타내었다. 폴리알킬렌 글리콜(예: PEG)의 카복실 그룹의 부착으로 변형된 합성 인지질은 시어스(Sears)(미국 특허 제4,426,330호 및 제4,534,899호)에 의해 기술되어 있다. 클리바노브(Klibanov) 등은 문헌(참조: FEBS Lett., 1990, 268, 235)에서 PEG 또는 PEG 스테아레이트로 유도체화된 포스파티딜에탄올아민(PE)을 포함하는 리포좀이 혈액 순환 반감기에 있어 현저한 증가를 가짐을 입증하는 실험을 기술하였다. 블룸(Blume) 등은 문헌(참조: Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1029, 91)에서 이러한 관찰을 다른 PEG-유도체화된 인지질, 예를 들면, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민(DSPE) 및 PEG의 조합물로부터 형성된 DSPE-PEG로

확장시켰다. 이들의 외부 표면에 공유결합된 PEG 잔기를 갖는 리포좀은 피셔(Fisher)에게 허여된 유럽 특허 제 EP 0 445 131 B1호 및 제WO 90/04384호에 기술되어 있다. PEG로 유도체화된 PE 1 내지 20몰%를 함유하는 리포좀 조성물 및 이의 사용 방법은 우들(Woodle) 등(참조: 미국 특허 제5,013,556호 및 제5,356,633호) 및 마틴(Martin) 등(참조: 미국 특허 제5,213,804호 및 유럽 특허 제EP 0 496 813 B1호)에 의해 기술되어 있다. 다수의 다른 지질-중합체 접합체를 포함하는 리포좀은 제WO 91/05545호 및 미국 특허 제5,225,212호(둘다 마틴에게 허여됨) 및 제WO 94/20073호[잘립스키(Zalipsky) 등]에 기재되어 있다. PEG-변형된 세라미드 지질을 포함하는 리포좀은 제WO 96/10391호[최(Choi) 등]에 기술되어 있다. 미국 특허 제5,540,935호[미야자키(Miyazaki) 등] 및 미국 특허 제 5,556,948호[다가와(Tagawa) 등]은 이들의 표면에 작용성 잔기로 추가로 유도체화될 수 있는 PEG-함유 리포좀을 기술하고 있다.

[0144] 핵산을 포함하는 다수의 리포좀이 당해 분야에 공지되어 있다. 제WO 96/40062호[티에리(Thierry) 등]는 리포좀 내에서 고분자량 핵산을 캡슐화하는 방법을 기재하고 있다. 다가와(Tagawa) 등에게 허여된 미국 특허 제 5,264,221호는 단백질-결합된 리포좀을 기재하고 있으며, 이러한 리포좀의 성분이 dsRNA를 포함할 수 있음을 주장하고 있다. 미국 특허 제 5,665,710호[라만(Rahman) 등]는 리포좀 속에 올리고데옥시뉴클레오타이드를 캡슐화하는 특정 방법을 기술하고 있다. 제WO 97/04787호[로브(Love) 등]는 raf 유전자에 표적화된 dsRNA를 포함하는 리포좀을 기재하고 있다.

[0145] 트랜스퍼솜(transfersome)은 또 다른 유형의 리포좀이며, 약물 전달 비히클용의 매력적인 후보물인 고도로 변형가능한 지질 응집체이다. 트랜스퍼솜은 고도로 변형가능해서 이들이 액적보다 더 작은 공극을 용이하게 침투할 수 있는 지질 액적으로 기술될 수 있다. 트랜스퍼솜은, 이들이 사용되는 환경에 적응할 수 있는데, 예를 들어, 이들은 자가-최적화(피부내 공극 형태에 적응), 자가-보수되며, 흔히 단편화되지 않고 이들의 표적에 흔히 도달하며, 종종 자가-로딩(self-loading)된다. 트랜스퍼솜을 제조하기 위해서는, 표면 가장자리-활성인자, 일반적으로 표면활성제를 표준 리포좀 조성물에 가하는 것이 가능하다. 트랜스퍼솜은 혈청 알부민을 피부에 전달하기 위해 사용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개된 전달은 혈청 알부민을 함유하는 용액의 피하 주사에 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0146] 표면활성제는 유제(미세유제 포함) 및 리포좀과 같은 제형에서 광범위한 적용이 발견된다. 천연 및 합성 둘다에서, 많은 상이한 유형의 표면활성제의 특성을 분류하고 서열을 매기는 가장 일반적인 방법은 친수성/소수성 균형(HLB)을 사용하는 것이다. 친수성 그룹(또한 "헤드"로 공지됨)의 특성은 제형에 사용된 상이한 표면활성제를 범주화하기 위한 가장 유용한 수단을 제공한다(참조: Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

[0147] 표면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 이는 비이온성 표면활성제로 분류된다. 비이온성 표면활성제는 약제 및 화장품에서 광범위한 적용이 발견되어 있으며 광범위한 pH 값에 걸쳐 유용하다. 일반적으로 이들의 HLB 값은 이들의 구조에 따라 2 내지 약 18의 범위이다. 비이온성 표면활성제는 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 슈크로즈 에스테르, 및 에톡실화된 에스테르와 같은 비이온성 에스테르를 포함한다. 지방 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화된 알코올 및 에톡실화된/프로폭실화된 블록 중합체와 같은 비이온성 알칸올아미드 및 에테르 또한 당해 부류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 표면활성제는 비이온성 표면활성제 부류의 가장 인기있는 구성원이다.

[0148] 표면활성제 분자가 물 속에 용해되거나 분산되는 경우 음성 전하를 수반할 때, 당해 표면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 표면활성제는 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 알킬 설페이트 및 에톡실화된 알킬 설페이트와 같은 황산의 에스테르, 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트와 같은 설포네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 표면활성제 부류의 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트 및 비누이다.

[0149] 표면활성제 분자가 물 속에 용해되거나 분산되는 경우 양성 전하를 수반할 때, 당해 표면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 표면활성제는 4급 암모늄 염 및 에톡실화된 아민을 포함한다. 4급 암모윰 염은 당해 부류의 가장 흔히 사용된 구성원이다.

[0150] 표면활성제 분자가 양성 또는 음성 전하를 수반하는 능력을 갖는 경우, 당해 표면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 표면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.

[0151] 약물 제품, 제형 및 유제에서 표면활성제의 용도는 검토되어 있다(참조: Rieger, in Pharmaceutical Dosage

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

[0152] 핵산 지질 입자

[0153] 하나의 양태에서, 본 발명에서 특징화된 TTR dsRNA는 지질 제형에서 완전히 캡슐화되어, 예를 들면, SPLP, pSPLP, SNALP, 또는 다른 핵산-지질 입자를 형성한다. 본원에 사용되는 용어 "SNALP"는 SPLP를 포함하는, 안정한 핵산-지질 입자를 말한다. 본원에 사용되는 용어 "SPLP"는 지질 소낭내에 캡슐화된 플라스미드 DNA를 포함하는 핵산-지질 입자를 말한다. SNALP 및 SPLP는 통상적으로 양이온성 지질, 비-양이온성 지질, 및 입자의 응집을 방지하는 지질(예: PEG-지질 접합체)를 함유한다. SNALP 및 SPLP는 정맥내(i.v.) 주사에 이어 연장된 순환 생애를 나타내며 먼 부위(예: 투여 부위로부터 물리적으로 떨어진 부위)에 축적되므로, 전신계적 투여에 매우 유용하다. SPLP는 PCT 공보 제WO 00/03683호에 제시된 것으로서 캡슐화된 축합제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자들은 통상적으로, 평균 직경이 약 50 nm 내지 약 150 nm, 보다 통상적으로 약 60 nm 내지 약 130 nm, 보다 통상적으로 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 통상적으로 약 70 nm 내지 약 90 nm이고, 실질적으로 무독성이다. 또한, 본 발명의 핵산-지질 입자내에 존재하는 경우 핵산은 뉴클레아제를 사용한 분해에 대해 수용액 속에서 내성이다. 핵산-지질 입자 및 이들의 제조방법은 미국 특허 제5,976,567호; 제5,981,501호; 제6,534,484호; 제6,586,410호; 제6,815,432호; 및 PCT 공보 제WO 96/40964호에 기재되어 있다.

[0154] 하나의 양태에서, 지질 대 약물 비(질량/질량 비)(예: 지질 대 dsRNA 비)는 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위일 것이다.

[0155] 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-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(DLin-DAC), 1,2-디리놀레일옥시-3-모르폴리노프로판 (DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDAP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판 (DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디올(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 이의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 이의 혼합물일 수 있다. 양이온성 지질은 입자내에 존재하는 총 지질의 약 20 몰% 내지 약 50 몰% 또는 약 40 몰%를 구성할 수 있다.

[0156] 또 다른 양태에서, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란을 사용하여 지질-siRNA 나노입자를 제조할 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은 본원이 참조로 인용된, 2008년 10월 23일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/107,998호에 기술되어 있다.

[0157] 하나의 양태에서, 지질-siRNA 입자는, 입자 크기가 63.0 ± 20nm이고 siRNA/지질 비가 0.027인 40%의 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10%의 DSPC: 40%의 콜레스테롤: 10%의 PEG-C-DOMG(몰%)를 포함한다.

[0158] 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-카복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-O-모노메틸 PE, 16-O-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 이의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는 음이온성 지질 또는 천연 지질일 수 있

다. 비-양이온성 지질은, 콜레스테롤이 포함되는 경우, 입자내에 존재하는 총 지질 중의 약 5 몰% 내지 약 90 몰%, 약 10 몰%, 또는 약 58 몰%일 수 있다.

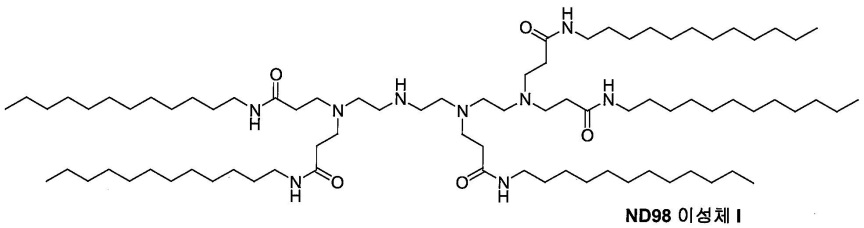
[0159] 입자의 응집을 억제하는 접합된 지질은, 예를 들면, 폴리에틸렌글리콜(PEG)-디아실글리세롤(DAG), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer), 또는 이의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 PEG-지질일 수 있다. PEG-DAA 접합체는, 예를 들면, PEG-디라우릴옥시프로필(Ci_2), PEG-디미리스틸옥시프로필(Ci_4), PEG-디팔미토일옥시프로필(Ci_6), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(Ci_8)일 수 있다. 입자의 응집을 방지하는 접합된 지질은 입자내에 존재하는 총 지질의 0 몰% 내지 약 20 몰% 또는 약 2 몰%일 수 있다.

[0160] 일부 양태에서, 핵산-지질 입자는 또한 콜레스테롤을, 예를 들면, 입자내 존재하는 총 지질의 약 10 몰% 내지 약 60 몰% 또는 약 48 몰%를 추가로 포함한다.

[0161] LNP01

[0162] 하나의 양태에서, 리피도이드 ND98·HCl(MW 1487)(화학식 1), 콜레스테롤[제조원: 시그마-알드리히(Sigma-Aldrich)], 및 PEG-세라미드 C16[제조원: 아반티 폴라 리피즈(Avanti Polar Lipids)]를 사용하여 지질-siRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)를 제조할 수 있다. 에탄올 중의 각각의 스톡 용액은 다음과 같이 제조할 수 있다: ND98, 133 mg/ml; 콜레스테롤, 25 mg/ml, PEG-세라미드 C16, 100 mg/ml. 이후에, ND98, 콜레스테롤, 및 PEG-세라미드 C16 스톡 용액을, 예를 들면, 42:48:10의 몰 비로 합할 수 있다. 합해진 지질 용액은 수성 siRNA(예를 들면, 나트륨 아세테이트 속에서, pH 5)와 합하여 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이 되도록 하고 최종 나트륨 아세테이트 농도가 약 100 내지 300 mM이 되도록 한다. 지질-siRNA 나노입자는 통상적으로 혼합시 자발적으로 형성된다. 바람직한 입자 크기 분포에 따라서, 수득되는 나노입자 혼합물을 폴리카보네이트 막(예를 들면, 100 nm 컷-오프)을 통해 예를 들면, 리펙스 압출기(Lipex Extruder)[제조원: 노던 리피즈, 인코포레이티드(Northern Lipids, Inc)]와 같은 열배럴(thermobarrel) 압출기를 사용하여 압출시킬 수 있다. 일부 경우에, 압출 단계는 생략할 수 있다. 에탄올 제거 및 동시 완충액 교환은 예를 들면, 투석 또는 접선 유동 여과에 의해 달성할 수 있다. 완충액은 예를 들면, 인산염 완충된 염수(PBS)를 사용하여 약 pH 7, 예를 들면, 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 교환할 수 있다.

[0163] [화학식 1]



ND98 이성체 I

[0164]

[0165] LNP01 제형은 예를 들면, 본원에 참조로 인용된 국제 특허 공보 제WO 2008/042973호에 기술되어 있다.

[0166] 추가의 예시적인 지질-siRNA 제형은 다음과 같다:

	양이온성 지질	양이온성 지질/비-양이온성 지질/콜레스테롤/PEG-지질 접합체 지질 : siRNA 비	과정
SNALP	l,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 지질:siRNA ~ 7:1	
SNALP-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	압출
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	압출
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	인라인(in-line) 혼합
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	인라인 혼합
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	인라인 혼합
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민 (ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1	인라인 혼합
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	인라인 혼합
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)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	인라인 혼합

[0167]

[0168] LNP09 제형 및 XTC 함유 제형은 예를 들면, 본원에 참조로 인용된, 2009년 9월 3일자로 출원된 미국 임시특허원 제61/239,686호에 기술되어 있다. LNP11 제형 및 MC3 함유 제형은 예를 들면, 본원에 참조로 인용된, 2009년 9월 22일로 출원된 미국 임시특허원 제61/244,834호에 기술되어 있다.

[0169] 표준 또는 압출이 없는 방법에 의해 제조된 제형은 유사한 방식으로 특징화할 수 있다. 예를 들어, 제형은 통상적으로 가시적 관측으로 특징화된다. 이들은 응집물 또는 침강물이 없는 백색의 반투명 용액이어야 한다. 지질-나노입자의 입자 크기 및 입자 크기 분포는 예를 들면, 맬버른 제타사이저 나노(Malvern Zetasizer Nano) ZS[제조원: 맬버른(Malvern), 미국 소재]을 사용하여 광 산란에 의해 측정할 수 있다. 입자는, 크기가 약 20 내지 300 nm, 예를 들면, 40 내지 100 nm이어야 한다. 입자 크기 분포는 단봉형(unimodal)이어야 한다. 제형 중 총 siRNA 농도 및 포착된 분획은 염료 배제 검정을 사용하여 평가한다. 제형화된 siRNA의 시료는 리보그린(Ribogreen)[제조원: 몰레큘러 프로브스(Molecular Probes)]과 같은 RNA-결합 염료와 함께 제형 파괴 표면활성제, 예를 들면, 0.5% 트리톤-X100의 존재 또는 부재하에서 항온처리할 수 있다. 제형 중 총 siRNA는 표준 곡선에 대해, 표면활성제를 함유하는 시료로부터의 시그널로 측정할 수 있다. 포착된 분획은 총 siRNA 함량으로부터 "유리된" siRNA 함량(표면활성제의 부재하에서 시그널에 의해 측정됨)을 감하여 측정한다. 포착된 siRNA의 비율은 통상적으로 >85%이다. SNALP 제형의 경우, 입자 크기는 적어도 30 nm, 적어도 40 nm, 적어도 50 nm, 적어도 60 nm, 적어도 70 nm, 적어도 80 nm, 적어도 90 nm, 적어도 100 nm, 적어도 110 nm, 및 적어도 120 nm이다. 적합한 범위는 통상적으로 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.

[0170] 경구 투여용 조성물 및 제형은 수 또는 비-수성 매질, 캅셀, 겔 캅셀, 사쉐(sachet), 정제 또는 미니정제 중의 분말 또는 과립, 미립자, 나노입자, 현탁액 또는 용액을 포함한다. 증점제, 풍미제, 희석제, 유화제, 분산 보

조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 일부 양태에서, 경구 제형은, 본 발명에서 특징화된 dsRNA가 하나 이상의 침투 증진제 표면활성제 및 킬레이트제와 함께 투여되는 것들이다. 적합한 표면활성제는 지방산 및/또는 이의 에스테르 또는 염, 담즙산 및/또는 이의 염을 포함한다. 적합한 담즙산/염은 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산 (UDCA), 콜산, 데하이드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산, 글리콜산, 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 나트륨 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트 및 나트륨 글리코디하이드로푸시데이트를 포함한다. 적합한 지방산은 아라키돈산, 운데칸산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 딜라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린 또는 모노클리세라이드, 디글리세라이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들면, 나트륨)을 포함한다. 일부 양태에서, 침투 증진제의 배합물, 예를 들면, 담즙산/염과 배합된 지방산/염이 사용된다. 하나의 예시적인 배합물은 올레산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨 염이다. 추가의 침투 증진제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르를 포함한다. 본 발명에서 특징화된 dsRNA는 분무 건조된 입자를 포함하는 과립 형태로 경구 전달되거나 착화되어 마이크로 또는 나노입자를 형성할 수 있다. dsRNA 복합화제는 폴리-아미노산; 폴리아민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화된 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화된 폴리아민, 폴룰란, 셀룰로즈 및 전분을 포함한다. 적합한 착화제는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-라이신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸에틸렌P(TDAE), 폴리아미노스티렌 (예를 들면, 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-락트-코-글리콜산(PLGA), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 포함한다. dsRNA용 경구 제형 및 이들의 제제는, 각각이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제6,887,906호, 미국 공보 제20030027780호, 및 미국 특허 제6,747,014호에 기술되어 있다.

[0171] 비경구, 실질내(뇌내), 경막내, 심실내 또는 간내 투여용 조성물 및 제형은 완충제, 희석제 및 침투 증진제, 담체 화합물 및 기타 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하나, 이에 한정되지 않는 다른 적합한 첨가제를 함유할 수 있다.

[0172] 본 발명의 약제학적 조성물은 액제, 유제, 및 리포좀-함유 제형을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이들 조성물은 수행된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하나, 이에 한정되지 않는 각종 성분들로부터 생성될 수 있다. 간암과 같은 간 질환을 치료하는 경우 간을 표적화하는 제형이 특히 바람직하다.

[0173] 단위 용량형으로 편리하게 제공할 수 있는, 본 발명의 약제학적 제형은 제약 산업에 잘 공지된 통상의 기술에 따라 제조할 수 있다. 이러한 기술은 활성 성분을 약제학적 담체(들) 또는 부형제(들)과 연합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘다와 균일하게 및 긴밀하게 연합시킨 다음, 필요에 따라, 생성물로 성형하여 제조한다.

[0174] 본 발명의 조성물은 정제, 캅셀제, 겔 캅셀제, 액체 시럽제, 연질 겔제, 좌제 및 관장제를 포함하나, 이에 한정되지 않는 어떠한 많은 가능한 용량형으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 수성, 비-수성 또는 혼합된 매질 속에서 현탁액으로 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 좌제의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁제는 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

[0175] 유제

[0176] 본 발명의 조성물은 유제로 제조하여 제형화할 수 있다. 유제는 통상적으로 다른 액체 속에 일반적으로 직경이 0.1㎛를 초과하는 액적의 형태로 분산된 하나의 액체의 이종 시스템이다[참조: Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301]. 유제는 종종 긴밀하게 혼합되고 서로 분산된 2개의 혼합되지 않는 액체 상을 포함하는 이상 시스템(biphasic system)이다. 일반적으로, 유제는 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 다양성일 수 있다. 수성 상을 다량의 오일 상내로 극미한

액적으로 미분하거나 분산시키는 경우, 수득되는 조성물은 유중수(w/o) 유제로 불리운다. 달리는, 유성 상을 다량의 수성 상내로 극미한 액적으로 미분하거나 분산시키는 경우, 수득되는 조성물을 수중유(o/w)라고 칭한다. 유제는 분산된 상 외에 추가의 성분, 및 수성 상, 유성 상 또는 별개의 상으로서 자체 속에 용액으로 존재할 수 있는 활성 약물을 함유할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 항-산화제와 같은 약제학적 부형제는 또한 필요에 따라 유제로 존재할 수 있다. 약제학적 유제는 또한 예를 들면, 유중수중유(oil-in-water-in-oil: o/w/o) 및 수중유중수(water-in-oil-in-water: w/o/w) 유제의 경우에서와 같이 2개 이상의 상으로 이루어진 다중 유제일 수 있다. 이러한 복합체 제형은 종종 단순한 2원 유제가 제공하지 않는 특정의 장점을 제공한다. o/w 유제의 개개 오일 액적이 작은 수 액적을 포함하는 다중 유제는 w/o/w 유제를 구성한다. 유사하게, 오일성 연속 상 속에 안정화된 수의 소구체에 포함된 유성 액적의 시스템은 o/w/o 유제를 제공한다.

[0177] 유제는 거의 없거나 없는 열역학적 안정성으로 특징화된다. 종종, 유제의 분산된 상 또는 불연속 상은 외부 또는 연속 상으로 분산되며 유화제의 수단 또는 제형의 점도를 통해 당해 형태를 유지한다. 유제의 상들 중 어느 것은 유제-형 연고 기재 및 크림제의 경우에서와 같이, 반고체 또는 고체일 수 있다. 유제를 안정화하는 다른 수단은 유제의 상내로 혼입될 수 있는 유화제의 사용을 포함한다. 유화제는 4개의 범주로 광범위하게 분류될 수 있다: 합성 표면활성제, 천연적으로 존재하는 유화제, 흡수 기재 및 미세분산된 고체[참조: Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199].

[0178] 표면 활성제로 또한 공지된 합성 표면활성제는 유제의 제형에서 광범위한 적용기능성이 있는 것으로 밝혀졌으며 문헌[참조: Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199]에 고찰되어 있다. 표면활성제는 통상적으로 양쪽성이며 친수성 및 소수성 부위를 포함한다. 표면활성제의 친수성 특성 대 소수성 특성의 비는 친수성/소수성 균형(HLB)으로 명명되며 제형의 제조시 표면활성제를 분류하고 선택하는 가치있는 도구이다. 표면활성제는 친수성 그룹의 특성을 기준으로 상이한 그룹으로 분류될 수 있다: 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성[참조: Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285].

[0179] 유제 제형에서 사용된 천연적으로 존재하는 유화제는 라놀린, 밀랍, 포스파티드, 레시틴 및 아카시아를 포함한다. 흡수 기재는 친수성 특성을 보유함으로써 이들은 물을 흡수하여 무수 라놀린 및 친수성 바셀린과 같은 이들의 반고체 특성을 여전히 유지하는 w/o 유제를 형성할 수 있다. 미분된 고체는 또한 특히 표면활성제와 함께 및 점성 제제 속에서 우수한 유화제로 사용되어 왔다. 이들은 중금속 수산화물, 벤토나이트, 점토, 헥토라이트, 카올린, 몬트모릴로나이트, 콜로이드성 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드성 마그네슘 알루미늄 실리케이트와 같은 비팽윤 점토, 안료 및, 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트와 같은 비극성 고체를 포함한다.

[0180] 매우 다양한 비-유화 물질이 또한 유화 제형에 포함되며 유제의 특성에 기여한다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 방부제 및 항산화제를 포함한다[참조: Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199].

[0181] 친수성 콜로이드 또는 하이드로콜로이드는 천연적으로 존재하는 검 및 폴리사카라이드(예를 들면, 아카시아, 한천, 알긴산, 카라기난, 구아검, 카라야 검 및 트라가칸트), 셀룰로즈 유도체(예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈 및 카복시프로필셀룰로즈), 및 합성 중합체(예를 들면, 카보머, 셀룰로즈 에테르 및 카복시비닐 중합체)를 포함한다. 이들은 수중에서 분산 또는 팽윤되어 분산된 상 액적 주변에 강력한 계면 필름을 형성하여 외부 상의 점도를 증가시킴으로써 유제를 안정화시키는 콜로이드성 용액을 형성한다.

[0182] 유제는 종종 미생물의 성장을 용이하게 지지할 수 있는 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 포스파티드와 같은 다수의 성분들을 함유할 수 있으므로, 이들 제형에는 흔히 방부제가 혼입된다. 유제 제형 속에 포함된 일반적으로 사용된 방부제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4급 암모늄 염, 벤즈알코늄 클로라이드, p-하이드록시벤조산의 에스테르 및 붕산을 포함한다. 항산화제는 또한 유제 제형에 일반적으로 가해져서 제형의 변질을 방지한다. 사용된 항산화제는 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔과 같은 유리 라디칼 스캐빈저, 또는 아스코르브산 및 나트륨 메타비설파이트와 같은 환원제, 및 시트르산, 타르타르산 및 레시틴과 같은 항산화제 상승제일 수 있다.

[0183] 경피, 경구 및 비경구 경로를 통한 유제 제형의 적용 및 이들의 제조 방법은 문헌[참조: Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]에 고찰되어 있다. 경구 전달용 유제 제형은 제형의 용이성, 및 또한 흡수 및 생이용성 관점으로부터의 효능으로 인하여 매우 광범위하게 사용되어 왔다[참조: Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]. 광-오일 기재 완화제, 지용성 비타민 및 고 지방 영양물 제제는 o/w 유제로서 일반적으로 경구 투여되고 있는 물질내에 있다.

[0184] 본 발명의 하나의 양태에서, dsRNA 및 핵산의 조성물은 미세유제로 제형화된다. 미세유제는 단일의 임의로 등방성 및 열역학적으로 안정한 액체 용액인, 물, 오일 및 양친매성 물질의 시스템으로 정의될 수 있다[참조: Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245]. 통상적으로, 미세유제는 수성 표면활성제 용액 속에 오일을 우선 분산시킨 후 충분한 양의 제4 성분, 일반적으로 중간쇄-길이의 알코올을 가하여 투명한 시스템을 형성시킨다. 따라서, 미세유제는 또한 표면-활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화된 2개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정한, 등방성적으로 투명한 분산액으로 기술되어 왔다(참조: Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215]. 미세유제는 일반적으로 오일, 물, 표면활성제, 공-표면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5개의 성분의 배합을 통해 제조된다. 미세유제가 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 유형인지의 여부는 사용된 오일 및 표면활성제 및, 표면활성제 분자의 극성 헤드 및 탄화수소 테일의 기하학적 패킹(packing)의 특성에 따른다(참조: Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

[0185] 상 다이아그램을 이용하는 현상론적 시도가 집중적으로 연구되어 왔으며 당해 분야의 숙련가에게 미세유제를 제형화하는 방법의 총괄적인 지식을 제공하여 왔다[참조: Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335]. 통상의 유제와 비교하여, 미세유제는 자발적으로 형성된 열역학적으로 안정한 액적의 제형에서 수불용성 약물을 가용화시키는 장점을 제공한다.

[0186] 미세유제의 제조에 사용된 표면활성제는 음이온성 표면활성제, 비-이온성 표면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올레이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올레이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올레이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올레이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올레이트(SO750), 데카글리세롤 데카올레이트(DAO750), 단독으로 또는 공표면활성제와의 혼합물로 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 공-표면활성제, 일반적으로 에탄올, 1-프로판올 및 1-부탄올과 같은 단쇄 알코올은 표면활성제 필름내로 침투하여 결과적으로 표면활성제 분자중에 생성된 공극 공간으로 인해 무질서한 필름을 생성함으로써 계면 유동성을 증가시키도록 제공된다. 그러나, 미세유제는 공-표면활성제의 사용없이 제조될 수 있으며 알코올-미함유 자가-유화 미세유제 시스템은 당해 분야에 공지되어 있다. 수성 상은 통상적으로 물, 약물의 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 에틸렌 글리콜의 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 오일 상은 Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간 쇄(C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세라이드, 폴리옥시에틸화된 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알코올, 폴리글리콜화된 글리세리드, 포화된 폴리글리콜화된 C8-C10 글리세라이드, 식물성 오일 및 실리콘 오일을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0187] 미세유제는 약물 가용화 및 약물의 향상된 흡수의 관점에서 특히 흥미있다. 지질계 미세유제(o/w 및 w/o 둘다)는 펩타이드를 포함하는 약물의 경구 생이용성을 향상시키는 것으로 제안되어 왔다(참조: Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205). 미세유제는 개선된 약물 가용성, 효소적 가수분해로부터 약물의 보호, 막 유동성 및 침투성에 있어서 표면활성제-유도된 변형, 침투 용이성, 고체 용량형보다 우수한 경구 투여 용이성, 개선된 임상 효능, 및 감소된 독성의 장점들을 제공한다(참조: Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143). 종종, 미세유제는, 이들 성분들이 함께 주위 온도에 있는 경우 자발적으로 형성될 수 있다. 이들은 열분해성 약물, 펩타이드 또는 dsRNA를 제형화하는 경우 특히 유리하다. 미세유제는 또한 화장품 및 약제 적용 둘다에서 활성 성분들의 경피 전달시 효과적이다. 본 발명의 미세유제 조성물 및 제형은 dsRNA 및 핵산의 위장관으로부터의 증가된 전신계적 흡수를 촉진할 뿐만 아니라, dsRNA 및 핵

산의 국소적 세포 흡수를 개선시킬 것이다.

[0188] 본 발명의 미세유제는 또한 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라솔 및 침투 증진제와 같은 추가의 성분 및 첨가제를 함유함으로써 제형의 특성을 개선시키고 본 발명의 dsRNA 및 핵산의 흡수를 향상시킬 수 있다. 본 발명의 미세유제에서 사용된 침투 증진제는 5개의 광범위한 범주-표면활성제, 지방산, 담즙 염, 킬레이트제, 및 비-킬레이트화 비-표면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(참조: Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). 이들 그룹 각각은 상기 논의되어 있다.

[0189] 침투 증진제

[0190] 하나의 양태에서, 본 발명은 각종의 침투 증진제를 사용하여 핵산, 특히 dsRNA의 동물 피부로의 효율적인 전달을 수행한다. 대부분의 약물은 이온화된 형태 및 비이온화된 형태로 용액 속에 존재한다. 그러나, 일반적으로 단지 지질 가용성 또는 친지성 약물이 세포 막을 용이하게 통과한다. 비-친수성 약물이라도 통과할 막을 침투 증진제로 처리하는 경우 세포 막을 통과할 수 있다는 것이 발견되어 있다. 비-친수성 약물이 세포 막을 통과하여 확산하는 것을 보조하는 것 외에도, 침투 증진제는 또한 친지성 약물의 침투능을 향상시킨다.

[0191] 침투 증진제는 5개의 광범위한 범주, 즉, 표면활성제, 지방산, 담즙 염, 킬레이트제, 및 비-킬레이트 비-표면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(참조: Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92). 침투 증진제의 상술한 부류 각각은 하기에 보다 상세하게 기술되어 있다.

[0192] 표면활성제: 본 발명과 관련하여, 표면활성제(또는 "표면-활성제")는 수용액 속에 용해되는 경우 수용액과 다른 액체 사이에 계면 장력 또는 용액의 표면 장력을 감소시켜, 점막을 통한 dsRNA의 흡수가 향상되는 결과를 일으키는 화학적 실체이다. 담즙 염 및 지방산 외에도, 이들 침투 증진제는 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르)(참조: Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92); 및 퍼플루오로화학적 유제, 예를 들면, FC-43(참조: Takahashi *et al*., J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252)을 포함한다.

[0193] 지방산: 침투 증진제로서 작용하는 각종 지방산 및 이들의 유도체는 예를 들면, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데칸산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인(1-모노올레일-rac-글리세롤), 디라우린, 카프릴산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 이의 C_{1-10} 알킬 에스테르(예를 들면, 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 이의 모노- 및 디-글리세라이드(즉, 올레이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀레이트 등)을 포함한다(참조: Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al*., J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654).

[0194] 담즙 염: 담즙의 생리학적 역할은 지질 및 지방-가용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진을 포함한다(참조: Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al*. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). 각종의 천연 담즙 염, 및 이들의 합성 유도체는 침투 증진제로서 작용한다. 따라서, "담즙 염"은 담즙의 천연적으로 존재하는 특정 성분 및 임의의 이들의 합성 유도체를 포함한다. 접합한 담즙 염은 예를 들면, 콜산(또는 이의 약제학적으로 허용되는 나트륨 염, 나트륨 콜레이트), 데하이드로콜산(나트륨 데하이드로콜레이트), 데옥시콜산(나트륨 데옥시콜레이트), 글루콘산(나트륨 글루콜레이트), 글리콜산(나트륨 글리코콜레이트), 글리코데옥시콜산(나트륨 글리코데옥시콜레이트), 타우로콜산(나트륨 타우로콜레이트), 타우로데옥시콜산(나트륨 타우로데옥시콜레이트), 체노데옥시콜산(나트륨 체노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 나트륨 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트(STDHF), 나트륨 글리코디하이드로푸시데이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE)를 포함한다(참조: Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al*., J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita *et al*., J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583).

[0195] 킬레이트제: 본 발명과 관련하여 사용된 킬레이트제는 용액으로부터의 금속성 이온과 착물을 형성함으로써 용액으로부터의 금속성 이온을 제거하여, 점막을 통한 dsRNA의 흡수를 향상시키는 결과를 일으키는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 침투 증진제로서의 이들의 용도와 관련하여, 킬레이트제는 DNase 억제제로서 작용하는 추가된 이점을 갖는데, 이는 대부분의 특성화된 DNA 뉴클레아제가 촉매용 2가 금속 이온을 필요로 함으로써 킬

레이트제에 의해 억제되기 때문이다(참조: Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). 적합한 킬레이트제는 이나트륨 에틸렌디아민테트라아세테이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예를 들면, 나트륨 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 베타-디케톤의 라우레쓰-9 및 N-아미노아실 유도체(엔아민)을 포함하나 이에 한정되지 않는다(참조: Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur *et al.*, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51).

[0196] 비-킬레이트 비-표면활성제: 본원에 사용되는 비-킬레이트 비-표면활성제 침투 증진 화합물은 킬레이트제 또는 표면활성제로서 현저한 활성을 입증하나 그럼에도 불구하고 소화 점막을 통한 dsRNA의 흡수를 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다(참조: Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33). 이러한 부류의 침투 증진제는 예를 들면, 불포화된 사이클릭 우레아, 1-알킬- 및 1-알케닐아자사이클로-알카논 유도체(참조: Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); 및 디클로페낙 나트륨, 인도메타신 및 페닐부타존과 같은 비-스테로이드성 소염제(참조: Yamashita *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626)를 포함한다.

[0197] 담체

[0198] 본 발명의 특정의 조성물은 또한 제형 속에 담체 화합물을 혼입한다. 본원에 사용되는 "담체 화합물" 또는 "담체"는 불활성(즉, 생물학적 활성 그 자체를 보유하지 않는)이지만 예를 들면, 생물학적으로 활성인 핵산을 분해하거나 순환으로부터 이의 제거를 촉진함으로써 생물학적 활성을 갖는 핵산의 생이용성을 감소시키는 생체내 과정에 의해 핵산으로서 인지되는 핵산 또는 이의 유사체를 말할 수 있다. 핵산 및 담체 화합물과 통상적으로 과량의 후자 물질의 공동투여는, 아마도 담체 화합물과 핵산 사이의 공통된 수용체에 대한 경쟁으로 인하여, 간, 신장 또는 다른 순환외 저장기에서 회수된 핵산의 양을 실질적으로 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 간 조직내에서 부분적인 포스포로티오에이트 dsRNA의 회수는, 이를 폴리이노신산, 덱스트란 설페이트, 폴리사이티드산 또는 4-아세트아미도-4'-이소티오시아노-스틸벤-2,2'-디설폰산과 공투여하는 경우 감소시킬 수 있다(참조: Miyao *et al.*, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura *et al.*, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183).

[0199] 부형제

[0200] 담체 화합물과는 대조적으로, "약제학적 담체" 또는 "부형제"는 하나 이상의 핵산을 동물에게 전달하기 위한 약제학적으로 허용되는 용매, 현탁화제 또는 임의의 다른 약리학적으로 불활성인 비히클이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있고, 계획된 투여 방식으로 선택하여 핵산 및, 제공된 약제학적 조성물의 다른 성분들과 합하는 경우 바람직한 용적, 점조도를 제공할 수 있다. 대표적인 약제학적 담체는 결합제(예를 들면, 예비젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 등); 충전제(예를 들면, 락토즈 및 다른 당, 미세결정성 셀룰로즈, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로즈, 폴리아크릴레이트 또는 인산수소칼슘 등); 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 실리카, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산, 금속성 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트 등); 붕해제(예: 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 등); 및 습윤제(예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 등)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0201] 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비-비경구 투여에 적합한 약제학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부형제를 또한 사용하여 본 발명의 조성물을 제형화할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토즈, 아밀로즈, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0202] 핵산의 국소 투여용 제형은 멸균 및 비-멸균 수용액, 알코올과 같은 일반적인 용매중 비-수용액, 또는 액체 또는 고체 오일 기재 중 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 또한 완충제, 희석제 및 기타 적합한 첨가제를 함유할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비-비경구 투여에 적합한 약제학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.

[0203] 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토즈, 아밀로즈, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0204] 다른 성분

[0205] 본 발명의 조성물은 이들의 당해 분야에서 확립된 사용 수준에서, 약제학적 조성물 속에서 통상적으로 발견된 다른 보조 성분들을 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 조성물은 예를 들면, 항가려움제, 수렴제, 국소 마취제 또는 소염제와 같은 추가의, 혼화성의, 약제학적으로 활성인 물질을 함유할 수 있거나, 염료, 풍미제, 방부제, 항산화제, 유백화제, 증점제 및 안정화제와 같은, 본 발명의 조성물의 각종 용량형을 물리학적으로 제형화하는데 유용한 추가의 물질을 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 물질은, 첨가되는 경우, 본 발명의 조성물의 성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해하지 않아야 한다. 제형은 멸균될 수 있고, 경우에 따라, 제형의 핵산과 유해하게 상호작용하지 않는 보조제, 예를 들면, 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 풍미제 및/또는 방향성 물질 등과 혼합될 수 있다.

[0206] 수성 현탁제는 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁제의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁제는 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

[0207] 일부 양태에서, 본 발명에서 특징화된 약제학적 조성물은 (a) 하나 이상의 dsRNA 화합물 및 (b) 비-RNAi 메카니즘에 의해 작용하는 하나 이상의 항-사이토킨 생물제를 포함한다. 이러한 생물제의 예는 IL1β(예를 들면, 아나킨라), IL6(토실리주마브), 또는 TNF(에타네르셉트, 인플릭시마브, 아들리무마브 또는 세르톨리주마브)를 포함한다.

[0208] 이러한 화합물의 독성 및 치료학적 효능은 예를 들면, LD50(집단의 50%까지 치명적인 투여량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료학적으로 효과적인 투여량)을 측정하기 위한 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 과정에 의해 측정할 수 있다. 독성과 치료학적 효과 사이의 투여량 비는 치료학적 지표이며 이는 LD50/ED50 비로서 나타낼 수 있다. 고 치료학적 지표를 나타내는 화합물이 바람직하다.

[0209] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 사람에서 사용하기 위한 용량 범위를 제형화하는데 사용될 수 있다. 본 발명에서 특징화된 조성물의 용량은 일반적으로 독성의 거의 없거나 전혀 없는 ED50을 포함하는 순환하는 농도의 범위내에 있다. 용량은 사용된 용량형 및 이용된 투여 경로에 따라 당해 범위내에서 변할 수 있다. 본 발명에서 특징화된 방법에 사용된 임의의 화합물의 경우, 치료학적 유효 투여량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 평가할 수 있다. 투여량은 동물 모델에서 화합물 또는 경우에 따라, 세포 배양물에서 측정한 바에 의하면 IC50(즉, 증상의 최대 억제의 1/2을 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 표적 서열의 폴리펩타이드 생성물의 순환하는 혈장 농도 범위를 달성(예를 들면, 폴리펩타이드의 감소된 농도를 달성)하기 위해 제형화될 수 있다. 이러한 정보를 사용하여 사람에서 유용한 투여량을 보다 정확하게 결정할 수 있다. 혈장내 수준은 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피로 측정할 수 있다.

[0210] 위에서 논의한 바와 같이, 이들의 투여 외에, 본 발명에서 특징화된 dsRNA는 TTR 발현에 의해 매개된 병리학적 과정의 치료시 효과적인 다른 공지된 제제와 함께 투여될 수 있다. 어떠한 경우에서도, 투여하는 주치의는 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 효능의 표준 척도를 사용하여 관찰된 결과를 기준으로 하여 dsRNA 투여량 및 투여시기를 조절할 수 있다.

[0211] **TTR 유전자의 발현에 의해 유발된 질병을 치료하는 방법**

[0212] 본 발명은 특히 TTR을 표적화하는 dsRNA의 용도 및, TTR-매개된 질환 또는 질병의 치료를 위한 적어도 하나의 이러한 dsRNA를 함유하는 조성물에 관한 것이다. 예를 들면, TTR 유전자를 표적화하는 dsRNA는 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근병증(FAC), 연수막/CNS 아밀로이드증, 아밀로이드증 제VII 형(연수막 또는 수막뇌혈관 아밀로이드증으로도 공지됨), 고티록신혈증, 및 심장 아밀로이드증[노인 전신계적 아밀로이드증(SSA) 및 노인 심장 아밀로이드증(SCA)이라고도 함]의 치료에 유용할 수 있다.

[0213] 도 15는 가족성 아밀로이드성 신경병증, 가족성 아밀로이드성 심근병증 및 CNS 아밀로이드증과 관련된 TTR에 있어서의 증상 및 돌연변이를 나타낸다. 본 발명은 이들 질병 및 증상을 치료의 위한 조성물 및 방법을 포함하며, TTR의 이러한 돌연변이체 버전에 관한 것이다.

[0214] TTR 유전자를 표적화하는 dsRNA는 또한 TTR 아밀로이드증과 같은 증상 및 질환의 치료에 사용된다. 이러한 아밀로이드증과 관련된 증상은 예를 들면, 발작, 치매, 척수병, 다발신경병증, 손목터널증후군, 자율신경부전, 심근병증, 위장기능장애(예를 들면, 위궤양, 설사, 변비, 흡수장애), 체중감소, 간비대, 림프절병, 갑상선종, 유리체 혼탁, 신부전(단백뇨 및 신장 기능상실), 신장병, 뇌신경 기능장애, 격자각막이상증, 및 일반화된 약화 및 과잉 액체 잔류로부터의 호흡 곤란을 지닌 울혈성 심장기능상실을 포함한다.

[0215] TTR 발현에 있어 억제 효과로 인하여, 본 발명에 따른 조성물 또는 이로부터 제조된 약제학적 조성물은 삶의 질

을 향상시킬 수 있다.

[0216] 본 발명은 또한 다른 약제 및/또는 다른 치료학적 방법, 예를 들면, 이들 질환을 치료하는데 현재 사용되는 것들과 같은 공지된 약제 및/또는 공지된 치료 방법과 함께, 예를 들면, TTR 아밀로이드증을 치료하기 위한 dsRNA 또는 이의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 하나의 예에서, TTR을 표적화하는 dsRNA는 예를 들면, 간 이식과 함께 투여할 수 있다. 기타 예에서, TTR을 표적화하는 dsRNA는, 예를 들면, 신장 기능을 유지하기 위한, 이뇨제, ACE(안지오텐신 전환 효소) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 또는 투석과 같은, TTR 질병의 증상을 치료하기 위한 약제 또는 치료학적 방법과 함께 투여될 수 있다.

[0217] dsRNA 및 추가의 치료제는 동일한 조합, 예를 들면 비경구적으로 투여될 수 있으며, 추가의 치료제는 별도의 조성물의 일부로서 또는 본원에 기술된 다른 방법으로 투여할 수 있다.

[0218] 본 발명은 TTR 아밀로이드증, 예를 들면, FAP와 같은, TTR 발현에 의해 매개된 질병 또는 질환을 가진 환자에게 TTR을 표적화하는 dsRNA를 투여하는 방법을 특징으로 한다. dsRNA의 투여는 예를 들면, FAP를 가진 환자에서 말초 신경 기능을 안정화시키고 증진시킬 수 있다. 환자는 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 또는 2.5 mg/kg의 dsRNA와 같은 치료량의 dsRNA를 투여받을 수 있다. dsRNA는 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 60분, 120분 또는 180분의 기간과 같은 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는 예를 들면, 규칙적으로, 예를 들면, 격주로(즉, 매 2주마다) 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 이상 동안 반복된다. 초기 치료 요법 후, 치료를 더 낮은 빈도 기준으로 투여할 수 있다. 예를 들면, 격주로 3개월 동안 투여한 후, 투여를 1개월당 1회로 6개월 또는 1년 이상 동안 반복할 수 있다. dsRNA의 투여는 환자의 혈액 또는 뇨에서 TTR 수준을 적어도 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80 % 또는 90% 이상까지 감소시킬 수 있다.

[0219] 완전한 투여량의 dsRNA를 투여하기 전에, 환자에게 완전한 투여량의 5%인 투여량과 같이 보다 적은 투여량으로 투여하고, 알레르기 반응 또는 간 기능에 있어서의 변화와 같은 부작용에 대해 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 간 기능에 있어서의 변화에 대해 모니터링된 환자에서, LFT(간 기능 시험) 변화의 낮은 발생(예를 들면, LFT의 10 내지 20% 발생)은 허용가능하다[예를 들면, ALT(알라닌 아미노트랜스퍼라제)에 있어서 가역성의 3배 증가 및/또는 AST(아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제) 수준].

[0220] 많은 TTR-관련 질병 및 질환은 유전성이다. 따라서, TTR dsRNA가 요구되는 환자는 가족 병력을 취함으로써 확인할 수 있다. 의사, 간호사 또는 가족 구성원과 같은 건강관리 제공자는 TTR dsRNA를 처방하거나 투여하기 전에 가족력을 고려할 수 있다. DNA 검사를 또한 환자에게서 수행하여, TTR dsRNA를 환자에게 투여하기 전에, TTR 유전자내 돌연변이를 확인할 수 있다.

[0221] 환자는 TTR dsRNA를 제공받기 전에 생검을 실시할 수 있다. 생검은 예를 들면, 위 점막, 말초 신경, 피부, 복부 지방, 간, 또는 신장과 같은 조직에서 이루어질 수 있으며, 생검은 TTR-매개된 질환의 지표인, 아밀로이드 플라크를 나타낼 수 있다. 아밀로이드 플라크의 확인시, 환자에게 TTR dsRNA를 투여한다.

[0222] **TTR 유전자의 발현을 억제하는 방법**

[0223] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 TTR 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 당해 방법은 본 발명에서 특징화된 조성물을 포유동물에게 투여하여 표적 TTR 유전자의 발현이 사일런스 상태로 되도록 함을 포함한다.

[0224] 치료될 유기체가 사람과 같은 포유동물인 경우, 조성물은 두개내(예를 들면, 심실내, 실질내 및 경막내), 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 비강, 직장 및 국소(볼내 및 설하 포함) 투여를 포함하는 경구 또는 비경구 경로를 포함하나, 이에 한정되지 않는 당해 분야에 공지된 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 특정 양태에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다.

[0225] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속한 당해 분야의 통상의 기술을 가진 자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동일한 방법 및 물질을 본 발명에서 특징화된 dsRNA 및 방법을 실시하거나 시험하는데 사용할 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기 기술되어 있다. 본원에서 언급된 모든 공보, 특허원, 특허 및 다른 참고문헌은 이들 전문이 참조로 인용된다. 대립이 있는 경우, 정의를 포함하는, 본 명세서가 통제할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시하는 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

발명의 효과

[0226] 본원 발명은 지질 제형으로 제형화된, 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이본쇄 리보핵산(dsRNA)을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0227] 도 1은 TTR siRNA로 형질감염시킨 후 배양된 사람 PBMC에서 TNF알파 및 IFN알파 수준의 그래프이다.

도 2a 및 2b는 HepG2 세포에서 AD-18324 및 AD-18328 각각에 대한 투여량 반응 곡선이다.

도 3은 HepG2 세포에서 AD-18246에 대한 투여량 반응 곡선이다.

도 4a 및 도 4b는 LNP01으로 제형화된 TTR-dsRNA(AD-18324, AD-18328 및 AD-18246)의 정맥내 일시 투여에 의해 유전자도입 H129-mTTR-KO/iNOS-KO/hTTR 마우스에서 간 mRNA 및 혈장 단백질 수준 각각의 억제를 나타낸다.

도 5는 SNALP로 제형화된 TTR-dsRNA(AD-18324 및 AD-18328)의 15분 정맥내 주입 후 비-사람 영장류의 간에서 TTR mRNA 수준의 측정을 요약하는 그래프이다.

도 6a 및 도 6b는 SNALP-18328의 정맥내 일시 투여에 의한 유전자도입 마우스에서 사람 V30M TTR 간 mRNA 및 혈청 단백질 수준 각각의 억제를 나타낸다. 그룹 평균을 측정하여, PBS 대조군 그룹에 대해 표준화한 후 플롯팅하였다. 오차 막대(error bar)는 표준 편차를 나타낸다. PBS에 대한, 그룹 평균의 감소율(%)은 SNALP-1955 및 SNALP-18328 그룹에 대해 나타낸다. [*** p< 0.001, 던스 사후검정(Dunn's post-hoc test)을 사용한 1원 ANOVA].

도 7a 및 도 7b는 SNALP-18328의 단일 정맥내 일시 투여에 이어 22일에 걸쳐 유전자도입 마우스에서 사람 V30M TTR 간 mRNA 및 혈청 단백질 수준 각각의 감소의 지속력을 나타낸다. 그룹 평균을 측정하였다. TTR/GAPDH mRNA 수준을 0일째 수준에 대해 표준화하고 플롯팅하였다. 각각의 시점에서 SNALP-1955에 대한 표준화된 TTR mRNA 수준의 감소율(%)을 계산하였으며 SNALP-18328 그룹에 대해 나타낸다. (*** p< 0.001, 던스 사후검정을 사용한 1원 ANOVA).

도 8은 SNALP-18328의 단일 15분 정맥내 주입에 이은 14일에 걸친 비-사람 영장류에서 TTR 혈청 단백질 수준의 시간변화를 나타낸다.

도 9는 SNALP-18328의 정맥내 일시 투여에 이은 사람 V30M TTR/HSF-1 녹-아웃 마우스의 각종 조직에서 TTR-면역반응성의 감소를 나타낸다. E, 식도; S, 위; I1, 장/회장; I4, 장/결장; N, 신경; D, 후근절.

도 10은 XTC-SNALP-18328의 15분 정맥내 주입에 이은 비-사람 영장류의 간에서 TTR mRNA 수준의 측정을 나타낸다.

도 11a 및 11b는 LNP09-18328 또는 LNP11-18328의 15분 정맥내 주입에 이은 비-사람 영장류의 간에서 TTR mRNA 및 혈청 단백질 수준 각각의 측정을 나타낸다. 도 11c는 PBS 대조군 그룹과 비교한 것으로서, 0.3mg/kg의 LNP09-18328의 15분 정맥내 주입에 이는 28일에 걸친 TTR 혈청 단백질 수준의 시간변화를 나타낸다.

도 12는 사람 TTR mRNA의 서열(참조 서열 NM_000371.3, 서열번호 1331)을 나타낸다.

도 13a 및 도 13b는 사람 및 래트 TTR mRNA 각각의 서열이다. 도 13a는 사람 TTR mRNA의 서열(참조 서열 NM_000371.2, 서열번호 1329)이다. 도 13b는 래트 TTR mRNA의 서열(참조 서열 NM_012681.1, 서열번호 1330)이다.

도 14는 NM_000371.3, NM_000371.2, 및 AD-18328의 뉴클레오타이드 정렬을 나타낸다.

도 15는 가족성 아밀로이드 신경병증, 가족성 아밀로이드 심근경색 및 CNS 아밀로이드증과 관련된 TTR에서 증상 및 돌연변이를 나타낸다.

도 16은 상이한 주입 기간으로 SNALP-18534를 사용한 간에서 TTR mRNA 수준의 감소를 나타낸다. 동물 그룹(n=4/그룹)에게 1 mg/kg의 SNALP-18534를 15분, 또는 1, 2, 또는 3시간 주입으로 투여한다. 48시간 후, 래트를 안락사시키고 간을 수거한다. TTR 및 GAPDH mRNA 수준을 간 용해물로부터 Quantigene bDNA 검정을 사용하여 측정하였다. GAPDH mRNA 수준에 대한 TTR의 비는 각각의 동물에 대해 계산하였다. 그룹 평균을 측정하고 PBS 대조군 그룹에 대해 표준화한 후 플롯팅하였다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. [*** p < 0.001, PBS에 대한 본페로니 사후검정(Bonferroni post- hoc test)을 사용한 1원 ANOVA].

도 17은 LNP07-18534 또는 LNP08-18534의 15분 정맥내 주입에 이은 래트의 간에서 TTR mRNA 수준의 측정을 나

타낸다.

도 18은 LNP09-18534 또는 LNP11-18534의 15분 정맥내 주입에 이는 스프라그-다울리 래트(Sprague-Dawley Rat)의 간에서 내인성 TTR mRNA 수준의 생체내 억제를 나타낸다. 동물의 그룹(n=4/그룹)에게 0.01, 0.03, 0.1, 또는 0.3 mg/kg의 LNP09-18534, LNP-11-18534; 또는 PBS를 15분 주입을 통해 정맥내 투여하였다. 48시간 후, 동물을 안락사시키고 간을 수거하였다. TTR 및 GAPDH mRNA 수준을 간 생검 용해물로부터 Quantigene bDNA 검정을 사용하여 측정하였다. GAPDH mRNA 수준에 대한 TTR의 비를 각각의 동물에 대해 계산하였다. 그룹 평균을 측정하고 PBS 대조군 그룹에 대해 표준화한 후, 플롯팅하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0228] **실시예**

[0229] **실시예 1. dsRNA 합성**

[0230] 시약 공급원

[0231] 시약의 공급원이 본원에 상세히 제공되지 않은 경우, 이러한 시약은 분자 생물학에서 적용을 위한 품질/순도 표준에서 분자 생물학용 시약의 어떠한 공급업자로부터도 구입할 수 있다.

[0232] siRNA 합성

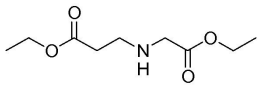
[0233] 일본쇄 RNA를 Expedite 8909 합성기[제조원: 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems), 아플레라 도이칠란드 게엠베하(Applera Deutschland GmbH), 독일 다름슈타트 소재] 및 고체 지지체로서 조절된 공극 유리[CPG, 500Å, 제조원: 프롤리고 바이오케미 게엠베하(Proligo Biochemie GmbH), 독일 함브르크 소재]를 사용하여 1μmole의 규모로 고체상 합성에 의해 생산하였다. RNA 및 2'-O-메틸 뉴클레오타이드를 함유하는 RNA를 상응하는 포스포르아미다이트 및 2'-O-메틸 포스포르아미다이트(제조원: 프롤리고 바이오케미 게엠베하, 독일 함브르크 소재)를 각각 사용하여 고체상 합성으로 생성하였다. 이들 빌딩 블록(building block)을 문헌[참조: Current protocols in nucleic acid chemistry, Beaucage, S.L. *et al*. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기술된 바와 같은 표준 뉴클레오사이드 포스포르아미다이트 화학을 사용하여 올리고리보뉴클레오타이드 쇄의 서열내 선택된 부위에 혼입하였다. 포스포로티오에이트 연결을 요오드 산화제 용액을 아세토니트릴(1%) 중 뷰케이지 시약(Beaucage reagent)[제조원: 크루아켐 리미티드(Chruachem Ltd), 영국 글라스고우 소재]의 용액으로 치환시켜 도입시켰다. 추가의 보조 시약은 말린크로트 바커(Mallinckrodt Baker: 독일 그리스하임 소재)로부터 수득하였다.

[0234] 음이온 교환 HPLC에 의한 조 올리고리보뉴클레오타이드의 탈보호 및 정제는 확립된 공정에 따라 수행하였다. 수율 및 농도는 260nm의 파장에서 스펙트럼 광도계[DU 640B, 제조원: 벡크만 코울터 게엠베하(Beckman Coulter GmbH), 독일 운테르슐라이쓰하임 소재]를 사용하여 각각의 RNA의 용액의 UV 흡수로 측정하였다. 이본쇄 RNA는 어닐링 완충액(20 mM 인산나트륨, pH 6.8; 100 mM 염화나트륨) 중에서 상보성 쇄의 등몰 용액을 혼합함으로써 생성시키고, 수 욕 속에서 85 내지 90℃로 3분 동안 가열하고 실온으로 3 내지 4시간에 걸쳐 냉각시켰다. 어닐링된 RNA 용액을 사용할 때까지 -20℃에서 저장하였다.

[0235] 3'-콜레스테롤-접합된 siRNA(본원에서 -Chol-3'로 언급됨)의 합성을 위해, 적절히 변형된 고체 지지체를 RNA 합성을 위해 사용하였다. 변형된 고체 지지체는 다음과 같이 제조하였다:

[0236] 디에틸-2-아자부탄-1,4-디카복실레이트 **AA**

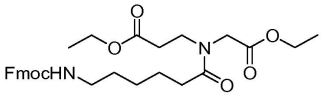
[0237] [화학식 AA]

[0238] 

[0239] 수산화나트륨(50 mL)의 4.7M 수용액을 물(50mL) 중 에틸 글리시네이트 하이드로클로라이드(32.19 g, 0.23 mole)의 교반되고 빙냉시킨 용액내로 가하였다. 이후에, 에틸 아크릴레이트(23.1 g, 0.23 mole)를 가하고 혼합물을 반응의 완료가 TLC에 의해 확인될 때까지 실온에서 교반하였다. 19시간 후, 용액을 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 분배하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며 증발시켰다. 잔사를 증류시켜 화합물 AA(28.8 g, 61%)를 수득하였다.

[0240] 3-{에톡시카보닐메틸-[6-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐-아미노)-헥사노일]-아미노}-프로피온산 에틸 에스테르 **AB**

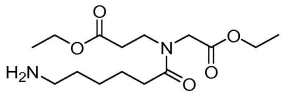
[0241] [화학식 AB]

[0242] 

[0243] Fmoc-6-아미노-헥산산(9.12 g, 25.83 mmol)을 디클로로메탄(50 mL) 중에 용해하고 얼음으로 냉각하였다. 디이소프로필카보디이미드(3.25 g, 3.99 mL, 25.83 mmol)를 상기 용액에 0℃에서 가하였다. 이후에, 여기에 디에틸-아자부탄-1,4-디카복실레이트 (5 g, 24.6 mmol) 및 디메틸아미노 피리딘(0.305 g, 2.5 mmol)을 가하였다. 당해 용액을 실온으로 되도록 하고 추가로 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완료를 TLC로 확인하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 에틸 아세테이트를 가하여 디이소프로필 우레아를 침전시켰다. 현탁액을 여과하였다. 여액을 5% 수성 염산, 5% 중탄산나트륨 및 물로 세척하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(50 % EtOAC/헥산)로 정제하여 11.87 g(88%)의 화합물 AB를 수득하였다.

[0244] 3-[(6-아미노-헥사노일)-에톡시카보닐메틸-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르 **AC**

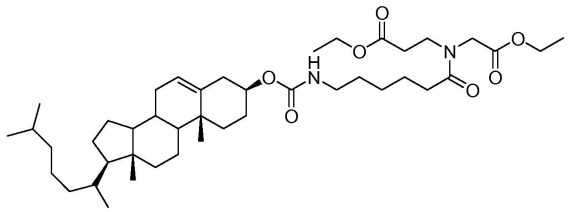
[0245] [화학식 AC]

[0246] 

[0247] 3-{에톡시카보닐메틸-[6-(9H-플루오렌-9-일메톡시시카보닐아미노)-헥사노일]-아미노}-프로피온산 에틸 에스테르 AB(11.5 g, 21.3 mmol)를 디메틸포름아미드 중 20% 피페리딘 중에 0℃에서 용해하였다. 용액을 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물을 잔사에 가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조 생성물을 이의 염산염으로 전환시켜 정제하였다.

[0248] 3-({6-[17-(1,5-디메틸-헥실)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일옥시카보닐아미노]-헥사노일}에톡시카보닐메틸-아미노)-프로피온산 에틸 에스테르 **AD**

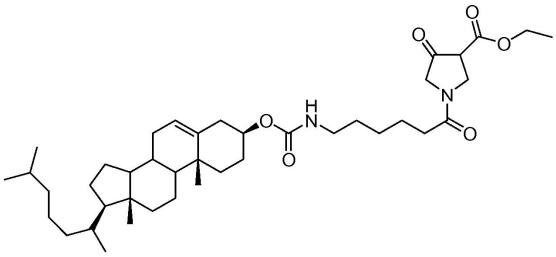
[0249] [화학식 AD]

[0250] 

[0251] 3-[(6-아미노-헥사노일)-에톡시카보닐메틸-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르 AC (4.7 g, 14.8 mmol)의 하이드로클로라이드 염을 디클로로메탄에 용해시켰다. 당해 현탁액을 빙상에서 0℃로 냉각시켰다. 당해 현탁액에 디이소프로필에틸아민(3.87 g, 5.2 mL, 30 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액에 콜레스테릴 클로로포르메이트(6.675 g, 14.8 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고 10% 염산으로 세척하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(10.3 g, 92%)로 정제하였다.

[0252] 1-{6-[17-(1,5-디메틸-헥실)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a] 페난트렌-3-일옥시카보닐아미노]-헥사노일}-4-옥소-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 **AE**

[0253] [화학식 AE]

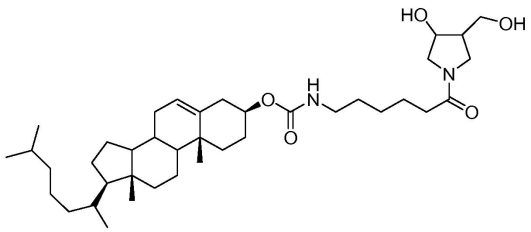


[0254]

[0255] 칼륨 t-부톡사이드(1.1 g, 9.8 mmol)를 30 mL의 무수 톨루엔 중에 슬러리화하였다. 당해 혼합물을 빙상에서 0℃로 냉각시키고 5 g(6.6 mmol)의 디에스테르 AD를 20분내에서 교반하면서 서서히 가하였다. 온도를 첨가 동안 5℃ 이하로 유지하였다. 교반을 0℃에서 30분 동안 지속하고 1mL의 빙초산을 가하고, 이어서 즉시 40mL의 물 중 4 g의 $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$를 가하였다. 수득되는 혼합물을 100 mL의 디클로로메탄으로 각각 2회 추출하고 합한 유기 추출물을 10 mL의 인산염 완충액으로 각각 2회 세척하고, 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 60mL의 톨루엔에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고 냉 pH 9.5 카보네이트 완충액의 3개의 50mL 부분으로 추출하였다. 수성 추출물을 인산을 사용하여 pH 3으로 조절하고, 4개의 40 mL 클로로포름의 부분으로 추출하고 이를 합하고, 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 25% 에틸아세테이트/헥산을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 1.9 g의 b-케토에스테르(39%)를 수득하였다.

[0256] [6-(3-하이드록시-4-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-6-옥소-헥실]-카밤산 17-(1,5-디메틸-헥실)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 에스테르 **AF**

[0257] [화학식 AF]

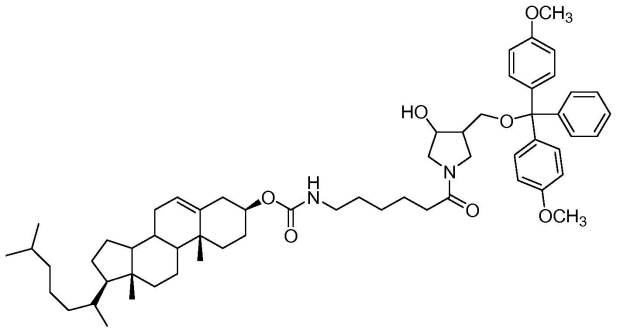


[0258]

[0259] 메탄올(2 mL)을 1시간의 기간에 걸쳐 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 b-케토에스테르 AE (1.5 g, 2.2 mmol) 및 수소화붕소산나트륨(0.226 g, 6 mmol)의 환류하는 혼합물에 적가하였다. 교반을 1시간 동안 환류 온도에서 지속하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 1N HCl(12.5 mL)을 가하고, 혼합물을 에틸아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 에틸아세테이트 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 생성물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(10% MeOH/$CHCl_3$) (89%)로 정제하였다.

[0260] (6-{3-[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메톡시시메틸]-4-하이드록시-피롤리딘-1-일}-6-옥소-헥실)-카밤산 17-(1,5-디메틸-헥실)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 에스테르 **AG**

[0261] [화학식 AG]



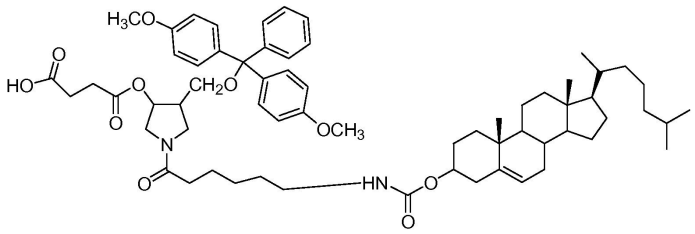
[0262]

[0263] 디올 AF(1.25 gm 1.994 mmol)을 진공하에 피리딘(2 x 5 mL)과 함께 증발시켜 건조시켰다. 무수 피리딘(10

mL) 및 4,4'-디메톡시트리틸클로라이드(0.724 g, 2.13 mmol)를 교반하면서 가하였다. 반응을 실온에서 밤새 수행하였다. 반응물을 메탄올을 첨가하여 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사에 디클로로메탄(50 mL)을 가하였다. 유기 층을 1M 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사 피리딘을 톨루엔과 함께 증발시켜 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(2% MeOH/클로로포름, 5% MeOH/$CHCl_3$ 중 Rf = 0.5)로 정제하였다(1.75 g, 95%).

[0264] 석신산 모노-(4-[비스-(4-메톡시-페닐)-페닐-메톡시시메틸]-1-{6-[17-(1,5-디메틸-헥실)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H 사이클로펜타[a]페난트렌-3-일옥시카보닐아미노]-헥사노일}-피롤리딘-3-일) 에스테르 **AH**

[0265] [화학식 AH]

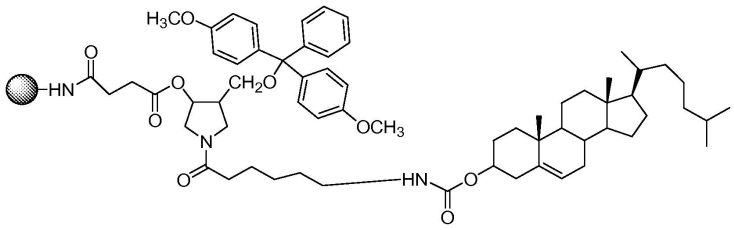


[0266]

[0267] 화합물 AG (1.0 g, 1.05 mmol)를 석신산 무수물(0.150 g, 1.5 mmol) 및 DMAP (0.073 g, 0.6 mmol)와 혼합하고 진공하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 혼합물을 무수 디클로로에탄(3 mL) 중에 용해하고, 트리에틸아민(0.318 g, 0.440 mL, 3.15 mmol)을 가하고 용액을 실온에서 아르곤 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 이를 디클로로메탄(40 mL)으로 희석시키고 빙냉 수성 시트르산(5 중량%, 30 mL) 및 물(2 X 20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔사를 다음 단계에서 그 자체로 사용하였다.

[0268] 콜레스테롤 유도체화된 CPG **AI**

[0269] [화학식 AI]



[0270]

[0271] 석시네이트 AH(0.254 g, 0.242 mmol)를 디클로로메탄/아세토니트릴(3:2, 3 mL)의 혼합물 중에 용해하였다. 아세토니트릴(1.25 mL) 중 DMAP (0.0296 g, 0.242 mmol)의 용액에, 아세토니트릴/디클로로에탄(3:1, 1.25 mL) 중 2,2'-디티오-비스(5-니트로피리딘)(0.075 g, 0.242 mmol)을 연속해서 가하였다. 수득되는 용액에 아세토니트릴(0.6 ml) 중 트리페닐포스핀(0.064 g, 0.242 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물은 오렌지 색으로 변하였다. 당해 용액을 리스트 액션 진탕기(wrist-action shaker)를 사용하여 진탕시켰다(5 분). 장쇄 알킬 아민-CPG(LCAA-CPG)(1.5 g, 61 mM)을 가하였다. 현탁액을 2시간 동안 교반시켰다. CPG를 소결된 깔대기를 통해 여과하고 아세토니트릴, 디클로로메탄 및 에테르로 연속해서 세척하였다. 반응하지 않은 아미노 그룹을 아세트산 무수물/피리딘을 사용하여 차폐하였다. CPG의 달성된 로딩을 UV 측정(37 mM/g)하여 측정하였다.

[0272] 5'-12-도데칸산 비스데실아미드 그룹(본원에서 "5'-C32-"로서 언급) 또는 5'-콜레스테릴 유도체 그룹(본원에서 "5'-Chol-"로 언급)을 지닌 siRNA의 합성은, 콜레스테릴 유도체의 경우, 산화 단계를 뷰케이지 시약을 사용하여 수행함으로써 핵산 올리고머의 5'-말단에 포스포로티오에이트 연결을 도입하는 것을 제외하고는, 제WO 2004/065601호에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0273] 핵산 서열은 표준 명명법, 및 구체적으로 표 1의 약어를 사용하여 다음에 나타낸다.

표 1

[0274] 핵산 서열 표시에 사용된 뉴클레오타이드 단량체의 약어. 이들 단량체는, 올리고뉴클레오타이드에 존재하는 경우, 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 상호간에 연결되는 것으로 이해된다.

약어	뉴클레오타이드(들)
A	아데노신-3'-포스페이트
C	시티딘-3'-포스페이트
G	구아노신-3'-포스페이트
T	5-메틸우리딘-3'-포스페이트
U	우리딘-3'-포스페이트
N	임의의 뉴클레오타이드 (G, A, C, 또는 T)
a	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
g	2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
u	2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
dT	2'-데옥시티미딘-3'-포스페이트
sT; sdT	2'-데옥시-티미딘-5'포스페이트-포스포로티오에이트

[0275] **실시예 2A. TTR siRNA 설계**

[0276] 전사체

[0277] siRNA 설계를 수행하여 사람(기호 TTR) 및 래트(기호 Ttr)로부터 유전자 트랜스티레틴을 표적화하는 siRNA를 확인하였다. 설계는 NCBI Refseq 컬렉션으로부터 TTR 전사체 NM_000371.2(서열번호 1329) (사람) 및 NM_012681.1(서열번호 1330)(래트)를 사용하였다. siRNA 듀플렉스를 이들 각각의 유전자와 100% 동일성으로 설계하였다.

[0278] siRNA 설계 및 특이성 예측

[0279] 모든 가능한 19량체의 예측된 특이성을 각각의 서열에 대해 측정하였다. TTR siRNA를 FASTA 알고리즘을 사용하여 사람 및 래트 전사체(NCBI Refseq 세트내 NM_ 및 XM_ 기록 세트로 정의)에 대한 총괄적인 조사에 사용하였다. 이후에, Python 스크립트 'offtargetFasta.py'를 사용하여 정렬을 분석하고 siRNA와 임의의 가능한 '오프-표적' 전사체 사이의 미스매치의 수 및 위치를 기준으로 점수를 생성하였다. 오프-표적 점수를 가중하여 분자의 5' 말단으로부터 2 내지 9번 위치내 siRNA의 '시드(seed)' 영역내 차이를 강조한다. 오프-표적 점수는 다음과 같이 계산한다: 올리고와 전사체 사이의 미스매치에는 패널티를 제공한다. 올리고의 2 내지 9번 위치내 시드 영역에서의 미스매치에는 2.8의 패널티를 제공하고; 10 및 11번의 추정된 절단 부위에서의 미스매치에는 1.2의 패널티를 제공하며, 12 내지 19번 위치내 미스매치에는 1의 패널티를 제공한다. 1번 위치내 미스매치는 고려되지 않는다. 이후에, 각각의 올리고-전사체 쌍에 대한 오프-표적 점수는 미스매치 패널티를 합함으로써 계산한다. 모든 올리고-전사체 쌍으로부터의 최저 오프-표적 점수를 측정하고 올리고의 후속적인 분류에 사용한다. siRNA 쇄 둘다를 계산된 점수에 따라 특이성의 범주로 지정하였다: 3을 초과하는 점수는 고도로 특이적인 것으로 취급하고, 3과 동일한 것은 특이적인 것으로, 그리고 2.2 내지 2.8 사이의 점수는 중간 정도로 특이적인 것으로 취급하였다. 합성하기 위한 올리고를 선택함에 있어서, 안티센스 쇄의 오프-표적 점수를 고에서 저로 분류하고, 사람으로부터 144개의 최고의(최저 오프-표적 점수) 올리고 쌍, 및 래트로부터 최고의 26개 쌍을 선택하였다.

[0280] siRNA 서열 선택

[0281] siRNA 올리고로부터 기원한 140개 센스 및 140개 안티센스 사람 TTR 전체를 합성하여 듀플렉스로 형성시켰다. siRNA 올리고로부터 기원한 26개 센스 및 26개 안티센스 래트 TTR의 전체를 합성하여 듀플렉스로 형성시켰다. 올리고를 포함한 듀플렉스는 표 2 내지 4(사람 TTR) 및 표 5 내지 7(래트 TTR)에 나타낸다.

표 2

사람 TTR dsRNA에 대한 확인 번호

(올리고의 서열 및 변형에 대해서는 표 4 참조)

[0282]

듀플렉스 번호	센스 올리고 번호	안티센스 올리고 번호
AD-18243	A-32153	A-32154
AD-18244	A-32155	A-32156
AD-18245	A-32157	A-32158
AD-18246	A-32159	A-32160
AD-18247	A-32163	A-32164
AD-18248	A-32165	A-32166
AD-18249	A-32167	A-32168
AD-18250	A-32169	A-32170
AD-18251	A-32171	A-32172
AD-18252	A-32175	A-32176
AD-18253	A-32177	A-32178
AD-18254	A-32179	A-32180
AD-18255	A-32181	A-32182
AD-18256	A-32183	A-32184
AD-18257	A-32187	A-32188
AD-18258	A-32189	A-32190
AD-18259	A-32191	A-32192
AD-18260	A-32193	A-32194
AD-18261	A-32195	A-32196
AD-18262	A-32199	A-32200
AD-18263	A-32201	A-32202
AD-18264	A-32203	A-32204
AD-18265	A-32205	A-32206
AD-18266	A-32207	A-32208
AD-18267	A-32211	A-32212
AD-18268	A-32213	A-32214
AD-18269	A-32215	A-32216
AD-18270	A-32217	A-32218
AD-18271	A-32219	A-32220
AD-18272	A-32221	A-32222
AD-18273	A-32223	A-32224
AD-18274	A-32225	A-32226
AD-18275	A-32227	A-32228
AD-18276	A-32229	A-32230
AD-18277	A-32231	A-32232
AD-18278	A-32233	A-32234
AD-18279	A-32235	A-32236
AD-18280	A-32237	A-32238
AD-18281	A-32239	A-32240
AD-18282	A-32241	A-32242

[0283]

듀플렉스 번호	센스 올리고 번호	안티센스 올리고 번호
AD-18283	A-32243	A-32244
AD-18284	A-32247	A-32248
AD-18285	A-32249	A-32250
AD-18286	A-32251	A-32252
AD-18287	A-32253	A-32254
AD-18288	A-32255	A-32256
AD-18289	A-32259	A-32260
AD-18290	A-32261	A-32262
AD-18291	A-32263	A-32264
AD-18292	A-32265	A-32266
AD-18293	A-32267	A-32268
AD-18294	A-32269	A-32270
AD-18295	A-32271	A-32272
AD-18296	A-32273	A-32274
AD-18297	A-32275	A-32276
AD-18298	A-32277	A-32278
AD-18299	A-32279	A-32280
AD-18300	A-32281	A-32282
AD-18301	A-32283	A-32284
AD-18302	A-32285	A-32286
AD-18303	A-32287	A-32288
AD-18304	A-32289	A-32290
AD-18305	A-32291	A-32292
AD-18306	A-32295	A-32296
AD-18307	A-32297	A-32298
AD-18308	A-32299	A-32300
AD-18309	A-32301	A-32302
AD-18310	A-32303	A-32304
AD-18311	A-32307	A-32308
AD-18312	A-32309	A-32310
AD-18313	A-32311	A-32312
AD-18314	A-32313	A-32314
AD-18315	A-32315	A-32316
AD-18316	A-32319	A-32320
AD-18317	A-32321	A-32322
AD-18318	A-32323	A-32324
AD-18319	A-32325	A-32326
AD-18320	A-32327	A-32328
AD-18321	A-32331	A-32332
AD-18322	A-32333	A-32334
AD-18323	A-32335	A-32336
AD-18324	A-32337	A-32338
AD-18325	A-32339	A-32340
AD-18326	A-32341	A-32342

듀플렉스 번호	센스 올리고 번호	안티센스 올리고 번호
AD-18327	A-32343	A-32344
AD-18328	A-32345	A-32346
AD-18329	A-32347	A-32348
AD-18330	A-32349	A-32350
AD-18331	A-32351	A-32352
AD-18332	A-32353	A-32354
AD-18333	A-32355	A-32356
AD-18334	A-32357	A-32358
AD-18335	A-32359	A-32360
AD-18336	A-32363	A-32364
AD-18337	A-32367	A-32368
AD-18338	A-32369	A-32370
AD-18339	A-32371	A-32372
AD-18340	A-32373	A-32374
AD-18341	A-32375	A-32376
AD-18342	A-32379	A-32380
AD-18343	A-32381	A-32382
AD-18344	A-32383	A-32384
AD-18345	A-32385	A-32386
AD-18346	A-32387	A-32388
AD-18347	A-32391	A-32392
AD-18348	A-32393	A-32394
AD-18349	A-32395	A-32396
AD-18350	A-32397	A-32398
AD-18351	A-32399	A-32400
AD-18352	A-32401	A-32402
AD-18353	A-32403	A-32404
AD-18354	A-32405	A-32406
AD-18355	A-32407	A-32408
AD-18356	A-32409	A-32410
AD-18357	A-32411	A-32412
AD-18358	A-32415	A-32416
AD-18359	A-32417	A-32418
AD-18360	A-32419	A-32420
AD-18361	A-32421	A-32422
AD-18362	A-32423	A-32424
AD-18363	A-32427	A-32428
AD-18364	A-32429	A-32430
AD-18446	A-32161	A-32162
AD-18447	A-32173	A-32174
AD-18448	A-32185	A-32186
AD-18449	A-32197	A-32198
AD-18450	A-32209	A-32210
AD-18451	A-32245	A-32246

[0284]

듀플렉스 번호	센스 올리고 번호	안티센스 올리고 번호
AD-18452	A-32257	A-32258
AD-18453	A-32293	A-32294
AD-18454	A-32305	A-32306
AD-18455	A-32317	A-32318
AD-18456	A-32329	A-32330
AD-18457	A-32361	A-32362
AD-18458	A-32365	A-32366
AD-18459	A-32377	A-32378
AD-18460	A-32389	A-32390
AD-18461	A-32401	A-32402
AD-18462	A-32413	A-32414
AD-18463	A-32425	A-32426

[0285]

[0286] [표 3a]

사람 TTR dsRNA의 센스 및 안티센스 쇄 서열

쇄: s=센스; as=안티센스; 위치: 전사체(NM_000371.2, 서열번호 1329) 상의 5' 염기의 위치

쇄	위치	서열 (5′ → 3′)	서열 번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	100	CCGGUGAAUCCAAGUGUCC	1	CCGGUGAAUCCAAGUGUCCNN	281
as	118	GGACACUUGGAUUCACCGG	2	GGACACUUGGAUUCACCGGNN	282
s	11	ACUCAUUCUUGGCAGGAUG	3	ACUCAUUCUUGGCAGGAUGNN	283
as	29	CAUCCUGCCAAGAAUGAGU	4	CAUCCUGCCAAGAAUGAGUNN	284
s	111	AAGUGUCCUCUGAUGGUCA	5	AAGUGUCCUCUGAUGGUCANN	285
as	129	UGACCAUCAGAGGACACUU	6	UGACCAUCAGAGGACACUUNN	286
s	13	UCAUUCUUGGCAGGAUGGC	7	UCAUUCUUGGCAGGAUGGCNN	287
as	31	GCCAUCCUGCCAAGAAUGA	8	GCCAUCCUGCCAAGAAUGANN	288
s	130	AAGUUCUAGAUGCUGUCCG	9	AAGUUCUAGAUGCUGUCCGNN	289
as	148	CGGACAGCAUCUAGAACUU	10	CGGACAGCAUCUAGAACUUNN	290
s	132	GUUCUAGAUGCUGUCCGAG	11	GUUCUAGAUGCUGUCCGAGNN	291
as	150	CUCGGACAGCAUCUAGAAC	12	CUCGGACAGCAUCUAGAACNN	292
s	135	CUAGAUGCUGUCCGAGGCA	13	CUAGAUGCUGUCCGAGGCANN	293
as	153	UGCCUCGGACAGCAUCUAG	14	UGCCUCGGACAGCAUCUAGNN	294
s	138	GAUGCUGUCCGAGGCAGUC	15	GAUGCUGUCCGAGGCAGUCNN	295
as	156	GACUGCCUCGGACAGCAUC	16	GACUGCCUCGGACAGCAUCNN	296
s	14	CAUUCUUGGCAGGAUGGCU	17	CAUUCUUGGCAGGAUGGCUNN	297
as	32	AGCCAUCCUGCCAAGAAUG	18	AGCCAUCCUGCCAAGAAUGNN	298
s	140	UGCUGUCCGAGGCAGUCCU	19	UGCUGUCCGAGGCAGUCCUNN	299
as	158	AGGACUGCCUCGGACAGCA	20	AGGACUGCCUCGGACAGCANN	300
s	146	CCGAGGCAGUCCUGCCAUC	21	CCGAGGCAGUCCUGCCAUCNN	301
as	164	GAUGGCAGGACUGCCUCGG	22	GAUGGCAGGACUGCCUCGGNN	302
s	152	CAGUCCUGCCAUCAAUGUG	23	CAGUCCUGCCAUCAAUGUGNN	303
as	170	CACAUUGAUGGCAGGACUG	24	CACAUUGAUGGCAGGACUGNN	304
s	164	CAAUGUGGCCGUGCAUGUG	25	CAAUGUGGCCGUGCAUGUGNN	305
as	182	CACAUGCACGGCCACAUUG	26	CACAUGCACGGCCACAUUGNN	306
s	178	AUGUGUUCAGAAAGGCUGC	27	AUGUGUUCAGAAAGGCUGCNN	307
as	196	GCAGCCUUUCUGAACACAU	28	GCAGCCUUUCUGAACACAUNN	308
s	2	CAGAAGUCCACUCAUUCUU	29	CAGAAGUCCACUCAUUCUUNN	309
as	20	AAGAAUGAGUGGACUUCUG	30	AAGAAUGAGUGGACUUCUGNN	310
s	21	GGCAGGAUGGCUUCUCAUC	31	GGCAGGAUGGCUUCUCAUCNN	311
as	39	GAUGAGAAGCCAUCCUGCC	32	GAUGAGAAGCCAUCCUGCCNN	312
s	210	GAGCCAUUUGCCUCUGGGA	33	GAGCCAUUUGCCUCUGGGANN	313
as	228	UCCCAGAGGCAAAUGGCUC	34	UCCCAGAGGCAAAUGGCUCNN	314
s	23	CAGGAUGGCUUCUCAUCGU	35	CAGGAUGGCUUCUCAUCGUNN	315
as	41	ACGAUGAGAAGCCAUCCUG	36	ACGAUGAGAAGCCAUCCUGNN	316
s	24	AGGAUGGCUUCUCAUCGUC	37	AGGAUGGCUUCUCAUCGUCNN	317
as	42	GACGAUGAGAAGCCAUCCU	38	GACGAUGAGAAGCCAUCCUNN	318
s	245	AGAGCUGCAUGGGCUCACA	39	AGAGCUGCAUGGGCUCACANN	319
as	263	UGUGAGCCCAUGCAGCUCU	40	UGUGAGCCCAUGCAGCUCUNN	320
s	248	GCUGCAUGGGCUCACAACU	41	GCUGCAUGGGCUCACAACUNN	321
as	266	AGUUGUGAGCCCAUGCAGC	42	AGUUGUGAGCCCAUGCAGCNN	322
s	25	GGAUGGCUUCUCAUCGUCU	43	GGAUGGCUUCUCAUCGUCUNN	323

[0287]

쇄	위치	서열 (5′ → 3′)	서열 번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	43	AGACGAUGAGAAGCCAUCC	44	AGACGAUGAGAAGCCAUCCNN	324
s	251	GCAUGGGCUCACAACUGAG	45	GCAUGGGCUCACAACUGAGNN	325
as	269	CUCAGUUGUGAGCCCAUGC	46	CUCAGUUGUGAGCCCAUGCNN	326
s	253	AUGGGCUCACAACUGAGGA	47	AUGGGCUCACAACUGAGGANN	327
as	271	UCCUCAGUUGUGAGCCCAU	48	UCCUCAGUUGUGAGCCCAUNN	328
s	254	UGGGCUCACAACUGAGGAG	49	UGGGCUCACAACUGAGGAGNN	329
as	272	CUCCUCAGUUGUGAGCCCA	50	CUCCUCAGUUGUGAGCCCANN	330
s	270	GAGGAAUUUGUAGAAGGGA	51	GAGGAAUUUGUAGAAGGGANN	331
as	288	UCCCUUCUACAAAUUCCUC	52	UCCCUUCUACAAAUUCCUCNN	332
s	276	UUUGUAGAAGGGAUAUACA	53	UUUGUAGAAGGGAUAUACANN	333
as	294	UGUAUAUCCCUUCUACAAA	54	UGUAUAUCCCUUCUACAAANN	334
s	277	UUGUAGAAGGGAUAUACAA	55	UUGUAGAAGGGAUAUACAANN	335
as	295	UUGUAUAUCCCUUCUACAA	56	UUGUAUAUCCCUUCUACAANN	336
s	278	UGUAGAAGGGAUAUACAAA	57	UGUAGAAGGGAUAUACAAANN	337
as	296	UUUGUAUAUCCCUUCUACA	58	UUUGUAUAUCCCUUCUACANN	338
s	281	AGAAGGGAUAUACAAAGUG	59	AGAAGGGAUAUACAAAGUGNN	339
as	299	CACUUUGUAUAUCCCUUCU	60	CACUUUGUAUAUCCCUUCUNN	340
s	295	AAGUGGAAAUAGACACCAA	61	AAGUGGAAAUAGACACCAANN	341
as	313	UUGGUGUCUAUUUCCACUU	62	UUGGUGUCUAUUUCCACUUNN	342
s	299	GGAAAUAGACACCAAAUCU	63	GGAAAUAGACACCAAAUCUNN	343
as	317	AGAUUUGGUGUCUAUUUCC	64	AGAUUUGGUGUCUAUUUCCNN	344
s	300	GAAAUAGACACCAAAUCUU	65	GAAAUAGACACCAAAUCUUNN	345
as	318	AAGAUUUGGUGUCUAUUUC	66	AAGAUUUGGUGUCUAUUUCNN	346
s	303	AUAGACACCAAAUCUUACU	67	AUAGACACCAAAUCUUACUNN	347
as	321	AGUAAGAUUUGGUGUCUAU	68	AGUAAGAUUUGGUGUCUAUNN	348
s	304	UAGACACCAAAUCUUACUG	69	UAGACACCAAAUCUUACUGNN	349
as	322	CAGUAAGAUUUGGUGUCUA	70	CAGUAAGAUUUGGUGUCUANN	350
s	305	AGACACCAAAUCUUACUGG	71	AGACACCAAAUCUUACUGGNN	351
as	323	CCAGUAAGAUUUGGUGUCU	72	CCAGUAAGAUUUGGUGUCUNN	352
s	317	UUACUGGAAGGCACUUGGC	73	UUACUGGAAGGCACUUGGCNN	353
as	335	GCCAAGUGCCUUCCAGUAA	74	GCCAAGUGCCUUCCAGUAANN	354
s	32	UUCUCAUCGUCUGCUCCUC	75	UUCUCAUCGUCUGCUCCUCNN	355
as	50	GAGGAGCAGACGAUGAGAA	76	GAGGAGCAGACGAUGAGAANN	356
s	322	GGAAGGCACUUGGCAUCUC	77	GGAAGGCACUUGGCAUCUCNN	357
as	340	GAGAUGCCAAGUGCCUUCC	78	GAGAUGCCAAGUGCCUUCCNN	358
s	326	GGCACUUGGCAUCUCCCCA	79	GGCACUUGGCAUCUCCCCANN	359
as	344	UGGGGAGAUGCCAAGUGCC	80	UGGGGAGAUGCCAAGUGCCNN	360
s	333	GGCAUCUCCCCAUUCCAUG	81	GGCAUCUCCCCAUUCCAUGNN	361
as	351	AUGGAAUGGGGAGAUGCCTT	82	AUGGAAUGGGGAGAUGCCTTNN	362
s	334	GCAUCUCCCCAUUCCAUGA	83	GCAUCUCCCCAUUCCAUGANN	363
as	352	UCAUGGAAUGGGGAGAUGC	84	UCAUGGAAUGGGGAGAUGCNN	364
s	335	CAUCUCCCCAUUCCAUGAG	85	CAUCUCCCCAUUCCAUGAGNN	365
as	353	CUCAUGGAAUGGGGAGAUG	86	CUCAUGGAAUGGGGAGAUGNN	366
s	336	AUCUCCCCAUUCCAUGAGC	87	AUCUCCCCAUUCCAUGAGCNN	367
as	354	GCUCAUGGAAUGGGGAGAU	88	GCUCAUGGAAUGGGGAGAUNN	368
s	338	CUCCCCAUUCCAUGAGCAU	89	CUCCCCAUUCCAUGAGCAUNN	369
as	356	AUGCUCAUGGAAUGGGGAG	90	AUGCUCAUGGAAUGGGGAGNN	370
s	341	CCCAUUCCAUGAGCAUGCA	91	CCCAUUCCAUGAGCAUGCANN	371

[0288]

쇄	위치	서열 (5′ → 3′)	서열 번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	359	UGCAUGCUCAUGGAAUGGG	92	UGCAUGCUCAUGGAAUGGGNN	372
s	347	CCAUGAGCAUGCAGAGGUG	93	CCAUGAGCAUGCAGAGGUGNN	373
as	365	CACCUCUGCAUGCUCAUGG	94	CACCUCUGCAUGCUCAUGGNN	374
s	352	AGCAUGCAGAGGUGGUAUU	95	AGCAUGCAGAGGUGGUAUUNN	375
as	370	AAUACCACCUCUGCAUGCU	96	AAUACCACCUCUGCAUGCUNN	376
s	354	CAUGCAGAGGUGGUAUUCA	97	CAUGCAGAGGUGGUAUUCANN	377
as	372	UGAAUACCACCUCUGCAUG	98	UGAAUACCACCUCUGCAUGNN	378
s	355	AUGCAGAGGUGGUAUUCAC	99	AUGCAGAGGUGGUAUUCACNN	379
as	373	GUGAAUACCACCUCUGCAU	100	GUGAAUACCACCUCUGCAUNN	380
s	362	GGUGGUAUUCACAGCCAAC	101	GGUGGUAUUCACAGCCAACNN	381
as	380	GUUGGCUGUGAAUACCACC	102	GUUGGCUGUGAAUACCACCNN	382
s	363	GUGGUAUUCACAGCCAACG	103	GUGGUAUUCACAGCCAACGNN	383
as	381	CGUUGGCUGUGAAUACCAC	104	CGUUGGCUGUGAAUACCACNN	384
s	364	UGGUAUUCACAGCCAACGA	105	UGGUAUUCACAGCCAACGANN	385
as	382	UCGUUGGCUGUGAAUACCA	106	UCGUUGGCUGUGAAUACCANN	386
s	365	GGUAUUCACAGCCAACGAC	107	GGUAUUCACAGCCAACGACNN	387
as	383	GUCGUUGGCUGUGAAUACC	108	GUCGUUGGCUGUGAAUACCNN	388
s	366	GUAUUCACAGCCAACGACU	109	GUAUUCACAGCCAACGACUNN	389
as	384	AGUCGUUGGCUGUGAAUAC	110	AGUCGUUGGCUGUGAAUACNN	390
s	367	UAUUCACAGCCAACGACUC	111	UAUUCACAGCCAACGACUCNN	391
as	385	GAGUCGUUGGCUGUGAAUA	112	GAGUCGUUGGCUGUGAAUANN	392
s	370	UCACAGCCAACGACUCCGG	113	UCACAGCCAACGACUCCGGNN	393
as	388	CCGGAGUCGUUGGCUGUGA	114	CCGGAGUCGUUGGCUGUGANN	394
s	390	CCCCGCCGCUACACCAUUG	115	CCCCGCCGCUACACCAUUGNN	395
as	408	CAAUGGUGUAGCGGCGGGG	116	CAAUGGUGUAGCGGCGGGGNN	396
s	4	GAAGUCCACUCAUUCUUGG	117	GAAGUCCACUCAUUCUUGGNN	397
as	22	CCAAGAAUGAGUGGACUUC	118	CCAAGAAUGAGUGGACUUCNN	398
s	412	CCCUGCUGAGCCCCUACUC	119	CCCUGCUGAGCCCCUACUCNN	399
as	430	GAGUAGGGGCUCAGCAGGG	120	GAGUAGGGGCUCAGCAGGGNN	400
s	417	CUGAGCCCCUACUCCUAUU	121	CUGAGCCCCUACUCCUAUUNN	401
as	435	AAUAGGAGUAGGGGCUCAG	122	AAUAGGAGUAGGGGCUCAGNN	402
s	418	UGAGCCCCUACUCCUAUUC	123	UGAGCCCCUACUCCUAUUCNN	403
as	436	GAAUAGGAGUAGGGGCUCA	124	GAAUAGGAGUAGGGGCUCANN	404
s	422	CCCCUACUCCUAUUCCACC	125	CCCCUACUCCUAUUCCACCNN	405
as	440	GGUGGAAUAGGAGUAGGGG	126	GGUGGAAUAGGAGUAGGGGNN	406
s	425	CUACUCCUAUUCCACCACG	127	CUACUCCUAUUCCACCACGNN	407
as	443	CGUGGUGGAAUAGGAGUAG	128	CGUGGUGGAAUAGGAGUAGNN	408
s	426	UACUCCUAUUCCACCACGG	129	UACUCCUAUUCCACCACGGNN	409
as	444	CCGUGGUGGAAUAGGAGUA	130	CCGUGGUGGAAUAGGAGUANN	410
s	427	ACUCCUAUUCCACCACGGC	131	ACUCCUAUUCCACCACGGCNN	411
as	445	GCCGUGGUGGAAUAGGAGU	132	GCCGUGGUGGAAUAGGAGUNN	412
s	429	UCCUAUUCCACCACGGCUG	133	UCCUAUUCCACCACGGCUGNN	413
as	447	CAGCCGUGGUGGAAUAGGA	134	CAGCCGUGGUGGAAUAGGANN	414
s	432	UAUUCCACCACGGCUGUCG	135	UAUUCCACCACGGCUGUCGNN	415
as	450	CGACAGCCGUGGUGGAAUA	136	CGACAGCCGUGGUGGAAUANN	416
s	433	AUUCCACCACGGCUGUCGU	137	AUUCCACCACGGCUGUCGUNN	417
as	451	ACGACAGCCGUGGUGGAAU	138	ACGACAGCCGUGGUGGAAUNN	418
s	437	CACCACGGCUGUCGUCACC	139	CACCACGGCUGUCGUCACCNN	419

[0289]

쇄	위치	서열 (5′ → 3′)	서열 번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	455	GGUGACGACAGCCGUGGUG	140	GGUGACGACAGCCGUGGUGNN	420
s	438	ACCACGGCUGUCGUCACCA	141	ACCACGGCUGUCGUCACCANN	421
as	456	UGGUGACGACAGCCGUGGU	142	UGGUGACGACAGCCGUGGUNN	422
s	439	CCACGGCUGUCGUCACCAA	143	CCACGGCUGUCGUCACCAANN	423
as	457	UUGGUGACGACAGCCGUGG	144	UUGGUGACGACAGCCGUGGNN	424
s	441	ACGGCUGUCGUCACCAAUC	145	ACGGCUGUCGUCACCAAUCNN	425
as	459	GAUUGGUGACGACAGCCGU	146	GAUUGGUGACGACAGCCGUNN	426
s	442	CGGCUGUCGUCACCAAUCC	147	CGGCUGUCGUCACCAAUCCNN	427
as	460	GGAUUGGUGACGACAGCCG	148	GGAUUGGUGACGACAGCCGNN	428
s	449	CGUCACCAAUCCCAAGGAA	149	CGUCACCAAUCCCAAGGAANN	429
as	467	UUCCUUGGGAUUGGUGACG	150	UUCCUUGGGAUUGGUGACGNN	430
s	455	CAAUCCCAAGGAAUGAGGG	151	CAAUCCCAAGGAAUGAGGGNN	431
as	473	CCCUCAUUCCUUGGGAUUG	152	CCCUCAUUCCUUGGGAUUGNN	432
s	491	CCUGAAGGACGAGGGAUGG	153	CCUGAAGGACGAGGGAUGGNN	433
as	509	CCAUCCCUCGUCCUUCAGG	154	CCAUCCCUCGUCCUUCAGGNN	434
s	497	GGACGAGGGAUGGGAUUUC	155	GGACGAGGGAUGGGAUUUCNN	435
as	515	GAAAUCCCAUCCCUCGUCC	156	GAAAUCCCAUCCCUCGUCCNN	436
s	5	AAGUCCACUCAUUCUUGGC	157	AAGUCCACUCAUUCUUGGCNN	437
as	23	GCCAAGAAUGAGUGGACUU	158	GCCAAGAAUGAGUGGACUUNN	438
s	508	GGGAUUUCAUGUAACCAAG	159	GGGAUUUCAUGUAACCAAGNN	439
as	526	CUUGGUUACAUGAAAUCCC	160	CUUGGUUACAUGAAAUCCCNN	440
s	509	GGAUUUCAUGUAACCAAGA	161	GGAUUUCAUGUAACCAAGANN	441
as	527	UCUUGGUUACAUGAAAUCC	162	UCUUGGUUACAUGAAAUCCNN	442
s	514	UCAUGUAACCAAGAGUAUU	163	UCAUGUAACCAAGAGUAUUNN	443
as	532	AAUACUCUUGGUUACAUGA	164	AAUACUCUUGGUUACAUGANN	444
s	516	AUGUAACCAAGAGUAUUCC	165	AUGUAACCAAGAGUAUUCCNN	445
as	534	GGAAUACUCUUGGUUACAU	166	GGAAUACUCUUGGUUACAUNN	446
s	517	UGUAACCAAGAGUAUUCCA	167	UGUAACCAAGAGUAUUCCANN	447
as	535	UGGAAUACUCUUGGUUACA	168	UGGAAUACUCUUGGUUACANN	448
s	518	GUAACCAAGAGUAUUCCAU	169	GUAACCAAGAGUAUUCCAUNN	449
as	536	AUGGAAUACUCUUGGUUAC	170	AUGGAAUACUCUUGGUUACNN	450
s	54	UGCCUUGCUGGACUGGUAU	171	UGCCUUGCUGGACUGGUAUNN	451
as	72	AUACCAGUCCAGCAAGGCA	172	AUACCAGUCCAGCAAGGCANN	452
s	543	UAAAGCAGUGUUUUCACCU	173	UAAAGCAGUGUUUUCACCUNN	453
as	561	AGGUGAAAACACUGCUUUA	174	AGGUGAAAACACUGCUUUANN	454
s	55	GCCUUGCUGGACUGGUAUU	175	GCCUUGCUGGACUGGUAUUNN	455
as	73	AAUACCAGUCCAGCAAGGC	176	AAUACCAGUCCAGCAAGGCNN	456
s	551	UGUUUUCACCUCAUAUGCU	177	UGUUUUCACCUCAUAUGCUNN	457
as	569	AGCAUAUGAGGUGAAAACA	178	AGCAUAUGAGGUGAAAACANN	458
s	552	GUUUUCACCUCAUAUGCUA	179	GUUUUCACCUCAUAUGCUANN	459
as	570	UAGCAUAUGAGGUGAAAAC	180	UAGCAUAUGAGGUGAAAACNN	460
s	553	UUUUCACCUCAUAUGCUAU	181	UUUUCACCUCAUAUGCUAUNN	461
as	571	AUAGCAUAUGAGGUGAAAA	182	AUAGCAUAUGAGGUGAAAANN	462
s	555	UUCACCUCAUAUGCUAUGU	183	UUCACCUCAUAUGCUAUGUNN	463
as	573	ACAUAGCAUAUGAGGUGAA	184	ACAUAGCAUAUGAGGUGAANN	464
s	557	CACCUCAUAUGCUAUGUUA	185	CACCUCAUAUGCUAUGUUANN	465
as	575	UAACAUAGCAUAUGAGGUG	186	UAACAUAGCAUAUGAGGUGNN	466
s	56	CCUUGCUGGACUGGUAUUU	187	CCUUGCUGGACUGGUAUUUNN	467

[0290]

[0291]

쇄	위치	서열 (5′ → 3′)	서열 번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	74	AAAUACCAGUCCAGCAAGG	188	AAAUACCAGUCCAGCAAGGNN	468
s	563	AUAUGCUAUGUUAGAAGUC	189	AUAUGCUAUGUUAGAAGUCNN	469
as	581	GACUUCUAACAUAGCAUAU	190	GACUUCUAACAUAGCAUAUNN	470
s	564	UAUGCUAUGUUAGAAGUCC	191	UAUGCUAUGUUAGAAGUCCNN	471
as	582	GGACUUCUAACAUAGCAUA	192	GGACUUCUAACAUAGCAUANN	472
s	566	UGCUAUGUUAGAAGUCCAG	193	UGCUAUGUUAGAAGUCCAGNN	473
as	584	CUGGACUUCUAACAUAGCA	194	CUGGACUUCUAACAUAGCANN	474
s	57	CUUGCUGGACUGGUAUUUG	195	CUUGCUGGACUGGUAUUUGNN	475
as	75	CAAAUACCAGUCCAGCAAG	196	CAAAUACCAGUCCAGCAAGNN	476
s	578	AGUCCAGGCAGAGACAAUA	197	AGUCCAGGCAGAGACAAUANN	477
as	596	AUUGUCUCUGCCUGGACUTT	198	AUUGUCUCUGCCUGGACUTTNN	478
s	580	UCCAGGCAGAGACAAUAAA	199	UCCAGGCAGAGACAAUAAANN	479
as	598	UUUAUUGUCUCUGCCUGGA	200	UUUAUUGUCUCUGCCUGGANN	480
s	607	GUGAAAGGCACUUUUCAUU	201	GUGAAAGGCACUUUUCAUUNN	481
as	625	AAUGAAAAGUGCCUUUCAC	202	AAUGAAAAGUGCCUUUCACNN	482
s	62	UGGACUGGUAUUUGUGUCU	203	UGGACUGGUAUUUGUGUCUNN	483
as	80	AGACACAAAUACCAGUCCA	204	AGACACAAAUACCAGUCCANN	484
s	77	GUCUGAGGCUGGCCCUACG	205	GUCUGAGGCUGGCCCUACGNN	485
as	95	CGUAGGGCCAGCCUCAGAC	206	CGUAGGGCCAGCCUCAGACNN	486
s	79	CUGAGGCUGGCCCUACGGG	207	CUGAGGCUGGCCCUACGGGNN	487
as	97	CCCGUAGGGCCAGCCUCAG	208	CCCGUAGGGCCAGCCUCAGNN	488
s	81	GAGGCUGGCCCUACGGGCA	209	GAGGCUGGCCCUACGGGCANN	489
as	99	UGCCCGUAGGGCCAGCCUC	210	UGCCCGUAGGGCCAGCCUCNN	490
s	82	AGGCUGGCCCUACGGGCAC	211	AGGCUGGCCCUACGGGCACNN	491
as	100	GUGCCCGUAGGGCCAGCCU	212	GUGCCCGUAGGGCCAGCCUNN	492
s	84	GCUGGCCCUACGGGCACCG	213	GCUGGCCCUACGGGCACCGNN	493
as	102	CGGUGCCCGUAGGGCCAGC	214	CGGUGCCCGUAGGGCCAGCNN	494
s	85	CUGGCCCUACGGGCACCGG	215	CUGGCCCUACGGGCACCGGNN	495
as	103	CCGGUGCCCGUAGGGCCAG	216	CCGGUGCCCGUAGGGCCAGNN	496
s	87	GGCCCUACGGGCACCGGUG	217	GGCCCUACGGGCACCGGUGNN	497
as	105	CACCGGUGCCCGUAGGGCC	218	CACCGGUGCCCGUAGGGCCNN	498
s	9	CCACUCAUUCUUGGCAGGA	219	CCACUCAUUCUUGGCAGGANN	499
as	27	UCCUGCCAAGAAUGAGUGG	220	UCCUGCCAAGAAUGAGUGGNN	500
s	90	CCUACGGGCACCGGUGAAU	221	CCUACGGGCACCGGUGAAUNN	501
as	108	AUUCACCGGUGCCCGUAGG	222	AUUCACCGGUGCCCGUAGGNN	502
s	91	CUACGGGCACCGGUGAAUC	223	CUACGGGCACCGGUGAAUCNN	503
as	109	GAUUCACCGGUGCCCGUAG	224	GAUUCACCGGUGCCCGUAGNN	504
s	92	UACGGGCACCGGUGAAUCC	225	UACGGGCACCGGUGAAUCCNN	505
as	110	GGAUUCACCGGUGCCCGUA	226	GGAUUCACCGGUGCCCGUANN	506
s	93	ACGGGCACCGGUGAAUCCA	227	ACGGGCACCGGUGAAUCCANN	507
as	111	UGGAUUCACCGGUGCCCGU	228	UGGAUUCACCGGUGCCCGUNN	508
s	97	GCACCGGUGAAUCCAAGUG	229	GCACCGGUGAAUCCAAGUGNN	509
as	115	CACUUGGAUUCACCGGUGC	230	CACUUGGAUUCACCGGUGCNN	510
s	98	CACCGGUGAAUCCAAGUGU	231	CACCGGUGAAUCCAAGUGUNN	511
as	116	ACACUUGGAUUCACCGGUG	232	ACACUUGGAUUCACCGGUGNN	512
s	167	UGUGGCCAUGCAUGUGUUC	233	UGUGGCCAUGCAUGUGUUCNN	513
as	185	GAACACAUGCAUGGCCACA	234	GAACACAUGCAUGGCCACANN	514
s	168	GUGGCCAUGCAUGUGUUCA	235	GUGGCCAUGCAUGUGUUCANN	515

[0292]

쇄	위치	서열 (5′ → 3′)	서열 번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	186	UGAACACAUGCAUGGCCAC	236	UGAACACAUGCAUGGCCACNN	516
s	171	GCCAUGCAUGUGUUCAGAA	237	GCCAUGCAUGUGUUCAGAANN	517
as	189	UUCUGAACACAUGCAUGGC	238	UUCUGAACACAUGCAUGGCNN	518
s	432	UAUUCCACCACGGCUGUCA	239	UAUUCCACCACGGCUGUCANN	519
as	449	UGACAGCCGUGGUGGAAUA	240	UGACAGCCGUGGUGGAAUANN	520
s	447	GUCAUCACCAAUCCCAAGG	241	GUCAUCACCAAUCCCAAGGNN	521
as	465	CCUUGGGAUUGGUGAUGAC	242	CCUUGGGAUUGGUGAUGACNN	522
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGU	243	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUNN	523
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGAC	244	ACUUUGACCAUCAGAGGACNN	524
s	122	GAUGGUCAAAGUUCUAGAU	245	GAUGGUCAAAGUUCUAGAUNN	525
as	140	AUCUAGAACUUUGACCAUC	246	AUCUAGAACUUUGACCAUCNN	526
s	139	AUGCUGUCCGAGGCAGUCC	247	AUGCUGUCCGAGGCAGUCCNN	527
as	157	GGACUGCCUCGGACAGCAU	248	GGACUGCCUCGGACAGCAUNN	528
s	172	CCGUGCAUGUGUUCAGAAA	249	CCGUGCAUGUGUUCAGAAANN	529
as	190	UUUCUGAACACAUGCACGG	250	UUUCUGAACACAUGCACGGNN	530
s	238	AGUCUGGAGAGCUGCAUGG	251	AGUCUGGAGAGCUGCAUGGNN	531
as	256	CCAUGCAGCUCUCCAGACU	252	CCAUGCAGCUCUCCAGACUNN	532
s	252	CAUGGGCUCACAACUGAGG	253	CAUGGGCUCACAACUGAGGNN	533
as	270	CCUCAGUUGUGAGCCCAUG	254	CCUCAGUUGUGAGCCCAUGNN	534
s	33	UCUCAUCGUCUGCUCCUCC	255	UCUCAUCGUCUGCUCCUCCNN	535
as	51	GGAGGAGCAGACGAUGAGA	256	GGAGGAGCAGACGAUGAGANN	536
s	340	CCCCAUUCCAUGAGCAUGC	257	CCCCAUUCCAUGAGCAUGCNN	537
as	358	GCAUGCUCAUGGAAUGGGG	258	GCAUGCUCAUGGAAUGGGGNN	538
s	421	GCCCCUACUCCUAUUCCAC	259	GCCCCUACUCCUAUUCCACNN	539
as	439	GUGGAAUAGGAGUAGGGGC	260	GUGGAAUAGGAGUAGGGGCNN	540
s	431	CUAUUCCACCACGGCUGUC	261	CUAUUCCACCACGGCUGUCNN	541
as	449	GACAGCCGUGGUGGAAUAG	262	GACAGCCGUGGUGGAAUAGNN	542
s	440	CACGGCUGUCGUCACCAAU	263	CACGGCUGUCGUCACCAAUNN	543
as	458	AUUGGUGACGACAGCCGUG	264	AUUGGUGACGACAGCCGUGNN	544
s	496	AGGACGAGGGAUGGGAUUU	265	AGGACGAGGGAUGGGAUUUNN	545
as	514	AAAUCCCAUCCCUCGUCCU	266	AAAUCCCAUCCCUCGUCCUNN	546
s	556	UCACCUCAUAUGCUAUGUU	267	UCACCUCAUAUGCUAUGUUNN	547
as	574	AACAUAGCAUAUGAGGUGA	268	AACAUAGCAUAUGAGGUGANN	548
s	559	CCUCAUAUGCUAUGUUAGA	269	CCUCAUAUGCUAUGUUAGANN	549
as	577	UCUAACAUAGCAUAUGAGG	270	UCUAACAUAGCAUAUGAGGNN	550
s	570	AUGUUAGAAGUCCAGGCAG	271	AUGUUAGAAGUCCAGGCAGNN	551
as	588	CUGCCUGGACUUCUAACAU	272	CUGCCUGGACUUCUAACAUNN	552
s	78	UCUGAGGCUGGCCCUACGG	273	UCUGAGGCUGGCCCUACGGNN	553
as	96	CCGUAGGGCCAGCCUCAGA	274	CCGUAGGGCCAGCCUCAGANN	554
s	87	GGCCCUACGGGCACCGGUG	275	GGCCCUACGGGCACCGGUGNN	555
as	105	CACCGGUGCCCGUAGGGCC	276	CACCGGUGCCCGUAGGGCCNN	556
s	95	GGGCACCGGUGAAUCCAAG	277	GGGCACCGGUGAAUCCAAGNN	557
as	113	CUUGGAUUCACCGGUGCCC	278	CUUGGAUUCACCGGUGCCCNN	558
s	167	CCAUGCAUGUGUUCAGAAA	279	CCAUGCAUGUGUUCAGAAANN	559
as	185	UUUCUGAACACAUGCAUGG	280	UUUCUGAACACAUGCAUGGNN	560

[0293] [표 3b]

사람 TTR dsRNA의 센스 및 안티센스 쇄 서열

쇄: s=센스; as=안티센스; 위치: 전사체(NM_000371.2, 서열번호 1329) 상의 5' 염기의 위치

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	100	CCGGUGAAUCCAAGUGUCCdTdT	561
as	118	GGACACUUGGAUUCACCGGdTdT	562
s	11	ACUCAUUCUUGGCAGGAUGdTdT	563
as	29	CAUCCUGCCAAGAAUGAGUdTdT	564
s	111	AAGUGUCCUCUGAUGGUCAdTdT	565
as	129	UGACCAUCAGAGGACACUUdTdT	566
s	13	UCAUUCUUGGCAGGAUGGCdTdT	567
as	31	GCCAUCCUGCCAAGAAUGAdTdT	568
s	130	AAGUUCUAGAUGCUGUCCGdTdT	569
as	148	CGGACAGCAUCUAGAACUUdTdT	570
s	132	GUUCUAGAUGCUGUCCGAGdTdT	571
as	150	CUCGGACAGCAUCUAGAACdTdT	572
s	135	CUAGAUGCUGUCCGAGGCAdTdT	573
as	153	UGCCUCGGACAGCAUCUAGdTdT	574
s	138	GAUGCUGUCCGAGGCAGUCdTdT	575
as	156	GACUGCCUCGGACAGCAUCdTdT	576
s	14	CAUUCUUGGCAGGAUGGCUdTdT	577
as	32	AGCCAUCCUGCCAAGAAUGdTdT	578
s	140	UGCUGUCCGAGGCAGUCCUdTdT	579
as	158	AGGACUGCCUCGGACAGCAdTdT	580
s	146	CCGAGGCAGUCCUGCCAUCdTdT	581
as	164	GAUGGCAGGACUGCCUCGGdTdT	582
s	152	CAGUCCUGCCAUCAAUGUGdTdT	583
as	170	CACAUUGAUGGCAGGACUGdTdT	584
s	164	CAAUGUGGCCGUGCAUGUGdTdT	585
as	182	CACAUGCACGGCCACAUUGdTdT	586
s	178	AUGUGUUCAGAAAGGCUGCdTdT	587
as	196	GCAGCCUUUCUGAACACAUdTdT	588
s	2	CAGAAGUCCACUCAUUCUUdTdT	589
as	20	AAGAAUGAGUGGACUUCUGdTdT	590
s	21	GGCAGGAUGGCUUCUCAUCdTdT	591
as	39	GAUGAGAAGCCAUCCUGCCdTdT	592
s	210	GAGCCAUUUGCCUCUGGGAdTdT	593
as	228	UCCCAGAGGCAAAUGGCUCdTdT	594
s	23	CAGGAUGGCUUCUCAUCGUdTdT	595
as	41	ACGAUGAGAAGCCAUCCUGdTdT	596
s	24	AGGAUGGCUUCUCAUCGUCdTdT	597
as	42	GACGAUGAGAAGCCAUCCUdTdT	598
s	245	AGAGCUGCAUGGGCUCACAdTdT	599
as	263	UGUGAGCCCAUGCAGCUCUdTdT	600
s	248	GCUGCAUGGGCUCACAACUdTdT	601
as	266	AGUUGUGAGCCCAUGCAGCdTdT	602
s	25	GGAUGGCUUCUCAUCGUCUdTdT	603
as	43	AGACGAUGAGAAGCCAUCCdTdT	604
s	251	GCAUGGGCUCACAACUGAGdTdT	605
as	269	CUCAGUUGUGAGCCCAUGCdTdT	606
s	253	AUGGGCUCACAACUGAGGAdTdT	607
as	271	UCCUCAGUUGUGAGCCCAUdTdT	608
s	254	UGGGCUCACAACUGAGGAGdTdT	609
as	272	CUCCUCAGUUGUGAGCCCAdTdT	610

[0294]

[0295]

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	270	GAGGAAUUUGUAGAAGGGAdTdT	611
as	288	UCCCUUCUACAAAUUCCUCdTdT	612
s	276	UUUGUAGAAGGGAUAUACAdTdT	613
as	294	UGUAUAUCCCUUCUACAAAdTdT	614
s	277	UUGUAGAAGGGAUAUACAAdTdT	615
as	295	UUGUAUAUCCCUUCUACAAdTdT	616
s	278	UGUAGAAGGGAUAUACAAAdTdT	617
as	296	UUUGUAUAUCCCUUCUACAdTdT	618
s	281	AGAAGGGAUAUACAAAGUGdTdT	619
as	299	CACUUUGUAUAUCCCUUCUdTdT	620
s	295	AAGUGGAAAUAGACACCAAdTdT	621
as	313	UUGGUGUCUAUUUCCACUUdTdT	622
s	299	GGAAAUAGACACCAAAUCUdTdT	623
as	317	AGAUUUGGUGUCUAUUUCCdTdT	624
s	300	GAAAUAGACACCAAAUCUUdTdT	625
as	318	AAGAUUUGGUGUCUAUUUCdTdT	626
s	303	AUAGACACCAAAUCUUACUdTdT	627
as	321	AGUAAGAUUUGGUGUCUAUdTdT	628
s	304	UAGACACCAAAUCUUACUGdTdT	629
as	322	CAGUAAGAUUUGGUGUCUAdTdT	630
s	305	AGACACCAAAUCUUACUGGdTdT	631
as	323	CCAGUAAGAUUUGGUGUCUdTdT	632
s	317	UUACUGGAAGGCACUUGGCdTdT	633
as	335	GCCAAGUGCCUUCCAGUAAdTdT	634
s	32	UUCUCAUCGUCUGCUCCUCdTdT	635
as	50	GAGGAGCAGACGAUGAGAAdTdT	636
s	322	GGAAGGCACUUGGCAUCUCdTdT	637
as	340	GAGAUGCCAAGUGCCUUCCdTdT	638
s	326	GGCACUUGGCAUCUCCCCAdTdT	639
as	344	UGGGGAGAUGCCAAGUGCCdTdT	640
s	333	GGCAUCUCCCCAUUCCAUGdTdT	641
as	351	AUGGAAUGGGGAGAUGCCTTdTdT	642
s	334	GCAUCUCCCCAUUCCAUGAdTdT	643
as	352	UCAUGGAAUGGGGAGAUGCdTdT	644
s	335	CAUCUCCCCAUUCCAUGAGdTdT	645
as	353	CUCAUGGAAUGGGGAGAUGdTdT	646
s	336	AUCUCCCCAUUCCAUGAGCdTdT	647
as	354	GCUCAUGGAAUGGGGAGAUdTdT	648
s	338	CUCCCCAUUCCAUGAGCAUdTdT	649
as	356	AUGCUCAUGGAAUGGGGAGdTdT	650
s	341	CCCAUUCCAUGAGCAUGCAdTdT	651
as	359	UGCAUGCUCAUGGAAUGGGdTdT	652
s	347	CCAUGAGCAUGCAGAGGUGdTdT	653
as	365	CACCUCUGCAUGCUCAUGGdTdT	654
s	352	AGCAUGCAGAGGUGGUAUUdTdT	655
as	370	AAUACCACCUCUGCAUGCUdTdT	656
s	354	CAUGCAGAGGUGGUAUUCAdTdT	657
as	372	UGAAUACCACCUCUGCAUGdTdT	658
s	355	AUGCAGAGGUGGUAUUCACdTdT	659
as	373	GUGAAUACCACCUCUGCAUdTdT	660
s	362	GGUGGUAUUCACAGCCAACdTdT	661
as	380	GUUGGCUGUGAAUACCACCdTdT	662
s	363	GUGGUAUUCACAGCCAACGdTdT	663
as	381	CGUUGGCUGUGAAUACCACdTdT	664
s	364	UGGUAUUCACAGCCAACGAdTdT	665
as	382	UCGUUGGCUGUGAAUACCAdTdT	666
s	365	GGUAUUCACAGCCAACGACdTdT	667

[0296]

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	383	GUCGUUGGCUGUGAAUACCdTdT	668
s	366	GUAUUCACAGCCAACGACUdTdT	669
as	384	AGUCGUUGGCUGUGAAUACdTdT	670
s	367	UAUUCACAGCCAACGACUCdTdT	671
as	385	GAGUCGUUGGCUGUGAAUAdTdT	672
s	370	UCACAGCCAACGACUCCGGdTdT	673
as	388	CCGGAGUCGUUGGCUGUGAdTdT	674
s	390	CCCCGCCGCUACACCAUUGdTdT	675
as	408	CAAUGGUGUAGCGGCGGGGdTdT	676
s	4	GAAGUCCACUCAUUCUUGGdTdT	677
as	22	CCAAGAAUGAGUGGACUUCdTdT	678
s	412	CCCUGCUGAGCCCCUACUCdTdT	679
as	430	GAGUAGGGGCUCAGCAGGGdTdT	680
s	417	CUGAGCCCCUACUCCUAUUdTdT	681
as	435	AAUAGGAGUAGGGGCUCAGdTdT	682
s	418	UGAGCCCCUACUCCUAUUCdTdT	683
as	436	GAAUAGGAGUAGGGGCUCAdTdT	684
s	422	CCCCUACUCCUAUUCCACCdTdT	685
as	440	GGUGGAAUAGGAGUAGGGGdTdT	686
s	425	CUACUCCUAUUCCACCACGdTdT	687
as	443	CGUGGUGGAAUAGGAGUAGdTdT	688
s	426	UACUCCUAUUCCACCACGGdTdT	689
as	444	CCGUGGUGGAAUAGGAGUAdTdT	690
s	427	ACUCCUAUUCCACCACGGCdTdT	691
as	445	GCCGUGGUGGAAUAGGAGUdTdT	692
s	429	UCCUAUUCCACCACGGCUGdTdT	693
as	447	CAGCCGUGGUGGAAUAGGAdTdT	694
s	432	UAUUCCACCACGGCUGUCGdTdT	695
as	450	CGACAGCCGUGGUGGAAUAdTdT	696
s	433	AUUCCACCACGGCUGUCGUdTdT	697
as	451	ACGACAGCCGUGGUGGAAUdTdT	698
s	437	CACCACGGCUGUCGUCACCdTdT	699
as	455	GGUGACGACAGCCGUGGUGdTdT	700
s	438	ACCACGGCUGUCGUCACCAdTdT	701
as	456	UGGUGACGACAGCCGUGGUdTdT	702
s	439	CCACGGCUGUCGUCACCAAdTdT	703
as	457	UUGGUGACGACAGCCGUGGdTdT	704
s	441	ACGGCUGUCGUCACCAAUCdTdT	705
as	459	GAUUGGUGACGACAGCCGUdTdT	706
s	442	CGGCUGUCGUCACCAAUCCdTdT	707
as	460	GGAUUGGUGACGACAGCCGdTdT	708
s	449	CGUCACCAAUCCCAAGGAAdTdT	709
as	467	UUCCUUGGGAUUGGUGACGdTdT	710
s	455	CAAUCCCAAGGAAUGAGGGdTdT	711
as	473	CCCUCAUUCCUUGGGAUUGdTdT	712
s	491	CCUGAAGGACGAGGGAUGGdTdT	713
as	509	CCAUCCCUCGUCCUUCAGGdTdT	714
s	497	GGACGAGGGAUGGGAUUUCdTdT	715
as	515	GAAAUCCCAUCCCUCGUCCdTdT	716
s	5	AAGUCCACUCAUUCUUGGCdTdT	717
as	23	GCCAAGAAUGAGUGGACUUdTdT	718
s	508	GGGAUUUCAUGUAACCAAGdTdT	719
as	526	CUUGGUUACAUGAAAUCCCdTdT	720
s	509	GGAUUUCAUGUAACCAAGAdTdT	721
as	527	UCUUGGUUACAUGAAAUCCdTdT	722
s	514	UCAUGUAACCAAGAGUAUUdTdT	723
as	532	AAUACUCUUGGUUACAUGAdTdT	724

[0297]

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	516	AUGUAACCAAGAGUAUUCCdTdT	725
as	534	GGAAUACUCUUGGUUACAUdTdT	726
s	517	UGUAACCAAGAGUAUUCCAdTdT	727
as	535	UGGAAUACUCUUGGUUACAdTdT	728
s	518	GUAACCAAGAGUAUUCCAUdTdT	729
as	536	AUGGAAUACUCUUGGUUACdTdT	730
s	54	UGCCUUGCUGGACUGGUAUdTdT	731
as	72	AUACCAGUCCAGCAAGGCAdTdT	732
s	543	UAAAGCAGUGUUUUCACCUdTdT	733
as	561	AGGUGAAAACACUGCUUUAdTdT	734
s	55	GCCUUGCUGGACUGGUAUUdTdT	735
as	73	AAUACCAGUCCAGCAAGGCdTdT	736
s	551	UGUUUUCACCUCAUAUGCUdTdT	737
as	569	AGCAUAUGAGGUGAAAACAdTdT	738
s	552	GUUUUCACCUCAUAUGCUAdTdT	739
as	570	UAGCAUAUGAGGUGAAAACdTdT	740
s	553	UUUUCACCUCAUAUGCUAUdTdT	741
as	571	AUAGCAUAUGAGGUGAAAAdTdT	742
s	555	UUCACCUCAUAUGCUAUGUdTdT	743
as	573	ACAUAGCAUAUGAGGUGAAdTdT	744
s	557	CACCUCAUAUGCUAUGUUAdTdT	745
as	575	UAACAUAGCAUAUGAGGUGdTdT	746
s	56	CCUUGCUGGACUGGUAUUUdTdT	747
as	74	AAAUACCAGUCCAGCAAGGdTdT	748
s	563	AUAUGCUAUGUUAGAAGUCdTdT	749
as	581	GACUUCUAACAUAGCAUAUdTdT	750
s	564	UAUGCUAUGUUAGAAGUCCdTdT	751
as	582	GGACUUCUAACAUAGCAUAdTdT	752
s	566	UGCUAUGUUAGAAGUCCAGdTdT	753
as	584	CUGGACUUCUAACAUAGCAdTdT	754
s	57	CUUGCUGGACUGGUAUUUGdTdT	755
as	75	CAAAUACCAGUCCAGCAAGdTdT	756
s	578	AGUCCAGGCAGAGACAAUAdTdT	757
as	596	AUUGUCUCUGCCUGGACUTTdTdT	758
s	580	UCCAGGCAGAGACAAUAAAdTdT	759
as	598	UUUAUUGUCUCUGCCUGGAdTdT	760
s	607	GUGAAAGGCACUUUUCAUUdTdT	761
as	625	AAUGAAAAGUGCCUUUCACdTdT	762
s	62	UGGACUGGUAUUUGUGUCUdTdT	763
as	80	AGACACAAAUACCAGUCCAdTdT	764
s	77	GUCUGAGGCUGGCCCUACGdTdT	765
as	95	CGUAGGGCCAGCCUCAGACdTdT	766
s	79	CUGAGGCUGGCCCUACGGGdTdT	767
as	97	CCCGUAGGGCCAGCCUCAGdTdT	768
s	81	GAGGCUGGCCCUACGGGCAdTdT	769
as	99	UGCCCGUAGGGCCAGCCUCdTdT	770
s	82	AGGCUGGCCCUACGGGCACdTdT	771
as	100	GUGCCCGUAGGGCCAGCCUdTdT	772
s	84	GCUGGCCCUACGGGCACCGdTdT	773
as	102	CGGUGCCCGUAGGGCCAGCdTdT	774
s	85	CUGGCCCUACGGGCACCGGdTdT	775
as	103	CCGGUGCCCGUAGGGCCAGdTdT	776
s	87	GGCCCUACGGGCACCGGUGdTdT	777
as	105	CACCGGUGCCCGUAGGGCCdTdT	778
s	9	CCACUCAUUCUUGGCAGGAdTdT	779
as	27	UCCUGCCAAGAAUGAGUGGdTdT	780
s	90	CCUACGGGCACCGGUGAAUdTdT	781

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	108	AUUCACCGGUGCCCGUAGGdTdT	782
s	91	CUACGGGCACCGGUGAAUCdTdT	783
as	109	GAUUCACCGGUGCCCGUAGdTdT	784
s	92	UACGGGCACCGGUGAAUCCdTdT	785
as	110	GGAUUCACCGGUGCCCGUAdTdT	786
s	93	ACGGGCACCGGUGAAUCCAdTdT	787
as	111	UGGAUUCACCGGUGCCCGUdTdT	788
s	97	GCACCGGUGAAUCCAAGUGdTdT	789
as	115	CACUUGGAUUCACCGGUGCdTdT	790
s	98	CACCGGUGAAUCCAAGUGUdTdT	791
as	116	ACACUUGGAUUCACCGGUGdTdT	792
s	167	UGUGGCCAUGCAUGUGUUCdTdT	793
as	185	GAACACAUGCAUGGCCACAdTdT	794
s	168	GUGGCCAUGCAUGUGUUCAdTdT	795
as	186	UGAACACAUGCAUGGCCACdTdT	796
s	171	GCCAUGCAUGUGUUCAGAAdTdT	797
as	189	UUCUGAACACAUGCAUGGCdTdT	798
s	432	UAUUCCACCACGGCUGUCAdTdT	799
as	449	UGACAGCCGUGGUGGAAUAdTdT	800
s	447	GUCAUCACCAAUCCCAAGGdTdT	801
as	465	CCUUGGGAUUGGUGAUGACdTdT	802
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUdTdT	803
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGACdTdT	804
s	122	GAUGGUCAAAGUUCUAGAUdTdT	805
as	140	AUCUAGAACUUUGACCAUCdTdT	806
s	139	AUGCUGUCCGAGGCAGUCCdTdT	807
as	157	GGACUGCCUCGGACAGCAUdTdT	808
s	172	CCGUGCAUGUGUUCAGAAAdTdT	809
as	190	UUUCUGAACACAUGCACGGdTdT	810
s	238	AGUCUGGAGAGCUGCAUGGdTdT	811
as	256	CCAUGCAGCUCUCCAGACUdTdT	812
s	252	CAUGGGCUCACAACUGAGGdTdT	813
as	270	CCUCAGUUGUGAGCCCAUGdTdT	814
s	33	UCUCAUCGUCUGCUCCUCCdTdT	815
as	51	GGAGGAGCAGACGAUGAGAdTdT	816
s	340	CCCCAUUCCAUGAGCAUGCdTdT	817
as	358	GCAUGCUCAUGGAAUGGGGdTdT	818
s	421	GCCCCUACUCCUAUUCCACdTdT	819
as	439	GUGGAAUAGGAGUAGGGGCdTdT	820
s	431	CUAUUCCACCACGGCUGUCdTdT	821
as	449	GACAGCCGUGGUGGAAUAGdTdT	822
s	440	CACGGCUGUCGUCACCAAUdTdT	823
as	458	AUUGGUGACGACAGCCGUGdTdT	824
s	496	AGGACGAGGGAUGGGAUUUdTdT	825
as	514	AAAUCCCAUCCCUCGUCCUdTdT	826
s	556	UCACCUCAUAUGCUAUGUUdTdT	827
as	574	AACAUAGCAUAUGAGGUGAdTdT	828
s	559	CCUCAUAUGCUAUGUUAGAdTdT	829
as	577	UCUAACAUAGCAUAUGAGGdTdT	830
s	570	AUGUUAGAAGUCCAGGCAGdTdT	831
as	588	CUGCCUGGACUUCUAACAUdTdT	832
s	78	UCUGAGGCUGGCCCUACGGdTdT	833
as	96	CCGUAGGGCCAGCCUCAGAdTdT	834
s	87	GGCCCUACGGGCACCGGUGdTdT	835
as	105	CACCGGUGCCCGUAGGGCCdTdT	836
s	95	GGGCACCGGUGAAUCCAAGdTdT	837
as	113	CUUGGAUUCACCGGUGCCCdTdT	838

[0298]

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	167	CCAUGCAUGUGUUCAGAAAdTdT	839
as	185	UUUCUGAACACAUGCAUGGdTdT	840

[0299]

표 4

사람 TTR dsRNA의 화학적으로 변형된 센스 및 안티센스 쇄 서열

듀플렉스 번호에 대해서는 표 2 참조: 쇄: s=센스; as=안티센스; 위치: 전사체(NM_000371.2, 서열번호 1329) 상의 5' 염기의 위치

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
s	A-32153	100	ccGGuGAAuccAAGuGuccdTdT	841
as	A-32154	118	GGAcACUUGGAUUcACCGGdTdT	842
s	A-32155	11	AcucAuucuuGGcAGGAuGdTdT	843
as	A-32156	29	cAUCCUGCcAAGAAUGAGUdTdT	844
s	A-32157	111	AAGuGuccucuGAuGGucAdTdT	845
as	A-32158	129	UGACcAUcAGAGGAcACUUdTdT	846
s	A-32163	13	ucAuucuuGGcAGGAuGGcdTdT	847
as	A-32164	31	GCcAUCCUGCcAAGAAUGAdTdT	848
s	A-32165	130	AAGuucuAGAuGcuGuccGdTdT	849
as	A-32166	148	CGGAcAGcAUCuAGAACUUdTdT	850
s	A-32167	132	GuucuAGAuGcuGuccGAGdTdT	851
as	A-32168	150	CUCGGAcAGcAUCuAGAACdTdT	852
s	A-32169	135	cuAGAuGcuGuccGAGGcAdTdT	853
as	A-32170	153	UGCCUCGGAcAGcAUCuAGdTdT	854
s	A-32171	138	GAuGcuGuccGAGGcAGucdTdT	855
as	A-32172	156	GACUGCCUCGGAcAGcAUCdTdT	856
s	A-32175	14	cAuucuuGGcAGGAuGGcudTdT	857
as	A-32176	32	AGCcAUCCUGCcAAGAAUGdTdT	858
s	A-32177	140	uGcuGuccGAGGcAGuccudTdT	859
as	A-32178	158	AGGACUGCCUCGGAcAGcAdTdT	860
s	A-32179	146	ccGAGGcAGuccuGccAucdTdT	861
as	A-32180	164	GAUGGcAGGACUGCCUCGGdTdT	862
s	A-32181	152	cAGuccuGccAucAAuGuGdTdT	863
as	A-32182	170	cAcAUUGAUGGcAGGACUGdTdT	864
s	A-32183	164	cAAuGuGGccGuGcAuGuGdTdT	865
as	A-32184	182	cAcAUGcACGGCcAcAUUGdTdT	866
s	A-32187	178	AuGuGuucAGAAAGGcuGcdTdT	867
as	A-32188	196	GcAGCCUUUCUGAAcAcAUdTdT	868
s	A-32189	2	cAGAAGuccAcucAuucuudTdT	869
as	A-32190	20	AAGAAUGAGUGGACUUCUGdTdT	870
s	A-32191	21	GGcAGGAuGGcuucucAucdTdT	871
as	A-32192	39	GAUGAGAAGCcAUCCUGCCdTdT	872
s	A-32193	210	GAGccAuuuGccucuGGGAdTdT	873
as	A-32194	228	UCCcAGAGGcAAAUGGCUCdTdT	874
s	A-32195	23	cAGGAuGGcuucucAucGudTdT	875
as	A-32196	41	ACGAUGAGAAGCcAUCCUGdTdT	876
s	A-32199	24	AGGAuGGcuucucAucGucdTdT	877
as	A-32200	42	GACGAUGAGAAGCcAUCCUdTdT	878
s	A-32201	245	AGAGcuGcAuGGGcucAcAdTdT	879
as	A-32202	263	UGUGAGCCcAUGcAGCUCUdTdT	880
s	A-32203	248	GcuGcAuGGGcucAcAAcudTdT	881
as	A-32204	266	AGUUGUGAGCCcAUGcAGCdTdT	882
s	A-32205	25	GGAuGGcuucucAucGucudTdT	883
as	A-32206	43	AGACGAUGAGAAGCcAUCCdTdT	884
s	A-32207	251	GcAuGGGcucAcAAcuGAGdTdT	885
as	A-32208	269	CUcAGUUGUGAGCCcAUGCdTdT	886
s	A-32211	253	AuGGGcucAcAAcuGAGGAdTdT	887
as	A-32212	271	UCCUcAGUUGUGAGCCcAUdTdT	888
s	A-32213	254	uGGGcucAcAAcuGAGGAGdTdT	889
as	A-32214	272	CUCCUcAGUUGUGAGCCcAdTdT	890

[0300]

[0301]

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
s	A-32215	270	GAGGAAuuuGuAGAAGGGAdTdT	891
as	A-32216	288	UCCCUUCuAcAAAUUCCUCdTdT	892
s	A-32217	276	uuuGuAGAAGGGAuAuAcAdTdT	893
as	A-32218	294	UGuAuAUCCCUUCuAcAAAdTdT	894
s	A-32219	277	uuGuAGAAGGGAuAuAcAAdTdT	895
as	A-32220	295	UUGuAuAUCCCUUCuAcAAdTdT	896
s	A-32221	278	uGuAGAAGGGAuAuAcAAAdTdT	897
as	A-32222	296	UUUGuAuAUCCCUUCuAcAdTdT	898
s	A-32223	281	AGAAGGGAuAuAcAAAGuGdTdT	899
as	A-32224	299	cACUUUGuAuAUCCCUUCUdTdT	900
s	A-32225	295	AAGuGGAAAuAGAcAccAAdTdT	901
as	A-32226	313	UUGGUGUCuAUUUCcACUUdTdT	902
s	A-32227	299	GGAAAuAGAcAccAAAucudTdT	903
as	A-32228	317	AGAUUUGGUGUCuAUUUCCdTdT	904
s	A-32229	300	GAAAuAGAcAccAAAucuudTdT	905
as	A-32230	318	AAGAUUUGGUGUCuAUUUCdTdT	906
s	A-32231	303	AuAGAcAccAAAucuuAcudTdT	907
as	A-32232	321	AGuAAGAUUUGGUGUCuAUdTdT	908
s	A-32233	304	uAGAcAccAAAucuuAcuGdTdT	909
as	A-32234	322	cAGuAAGAUUUGGUGUCuAdTdT	910
s	A-32235	305	AGAcAccAAAucuuAcuGGdTdT	911
as	A-32236	323	CcAGuAAGAUUUGGUGUCUdTdT	912
s	A-32237	317	uuAcuGGAAGGcAcuuGGcdTdT	913
as	A-32238	335	GCcAAGUGCCUUCcAGuAAdTdT	914
s	A-32239	32	uucucAucGucuGcuccucdTdT	915
as	A-32240	50	GAGGAGcAGACGAUGAGAAdTdT	916
s	A-32241	322	GGAAGGcAcuuGGcAucucdTdT	917
as	A-32242	340	GAGAUGCcAAGUGCCUUCCdTdT	918
s	A-32243	326	GGcAcuuGGcAucucccAdTdT	919
as	A-32244	344	UGGGGAGAUGCcAAGUGCCdTdT	920
s	A-32247	333	GGcAucucccAuuccAuGdTdT	921
as	A-32248	351	cAUGGAAUGGGGAGAUGCCdTdT	922
s	A-32249	334	GcAucucccAuuccAuGAdTdT	923
as	A-32250	352	UcAUGGAAUGGGGAGAUGCdTdT	924
s	A-32251	335	cAucucccAuuccAuGAGdTdT	925
as	A-32252	353	CUcAUGGAAUGGGGAGAUGdTdT	926
s	A-32253	336	AucucccAuuccAuGAGcdTdT	927
as	A-32254	354	GCUcAUGGAAUGGGGAGAUdTdT	928
s	A-32255	338	cucccAuuccAuGAGcAudTdT	929
as	A-32256	356	AUGCUcAUGGAAUGGGGAGdTdT	930
s	A-32259	341	cccAuuccAuGAGcAuGcAdTdT	931
as	A-32260	359	UGcAUGCUcAUGGAAUGGGdTdT	932
s	A-32261	347	ccAuGAGcAuGcAGAGGuGdTdT	933
as	A-32262	365	cACCUCUGcAUGCUcAUGGdTdT	934
s	A-32263	352	AGcAuGcAGAGGuGGuAuudTdT	935
as	A-32264	370	AAuACcACCUCUGcAUGCUdTdT	936
s	A-32265	354	cAuGcAGAGGuGGuAuucAdTdT	937
as	A-32266	372	UGAAuACcACCUCUGcAUGdTdT	938
s	A-32267	355	AuGcAGAGGuGGuAuucAcdTdT	939
as	A-32268	373	GUGAAuACcACCUCUGcAUdTdT	940
s	A-32269	362	GGuGGuAuucAcAGccAAcdTdT	941
as	A-32270	380	GUUGGCUGUGAAuACcACCdTdT	942
s	A-32271	363	GuGGuAuucAcAGccAAcGdTdT	943
as	A-32272	381	CGUUGGCUGUGAAuACcACdTdT	944
s	A-32273	364	uGGuAuucAcAGccAAcGAdTdT	945
as	A-32274	382	UCGUUGGCUGUGAAuACcAdTdT	946
s	A-32275	365	GGuAuucAcAGccAAcGAcdTdT	947

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
as	A-32276	383	GUCGUUGGCUGUGAAuACCdTdT	948
s	A-32277	366	GuAuucAcAGccAAcGAcudTdT	949
as	A-32278	384	AGUCGUUGGCUGUGAAuACdTdT	950
s	A-32279	367	uAuucAcAGccAAcGAcucdTdT	951
as	A-32280	385	GAGUCGUUGGCUGUGAAuAdTdT	952
s	A-32281	370	ucAcAGccAAcGAcuccGGdTdT	953
as	A-32282	388	CCGGAGUCGUUGGCUGUGAdTdT	954
s	A-32283	390	ccccGccGcuAcAccAuuGdTdT	955
as	A-32284	408	cAAUGGUGuAGCGGCGGGGdTdT	956
s	A-32285	4	GAAGuccAcucAuucuuGGdTdT	957
as	A-32286	22	CcAAGAAUGAGUGGACUUCdTdT	958
s	A-32287	412	cccuGcuGAGccccuAcucdTdT	959
as	A-32288	430	GAGuAGGGGCUcAGcAGGGdTdT	960
s	A-32289	417	cuGAGccccuAcuccuAuudTdT	961
as	A-32290	435	AAuAGGAGuAGGGGCUcAGdTdT	962
s	A-32291	418	uGAGccccuAcuccuAuucdTdT	963
as	A-32292	436	GAAuAGGAGuAGGGGCUcAdTdT	964
s	A-32295	422	ccccuAcuccuAuuccAccdTdT	965
as	A-32296	440	GGUGGAAuAGGAGuAGGGGdTdT	966
s	A-32297	425	cuAcuccuAuuccAccAcGdTdT	967
as	A-32298	443	CGUGGUGGAAuAGGAGuAGdTdT	968
s	A-32299	426	uAcuccuAuuccAccAcGGdTdT	969
as	A-32300	444	CCGUGGUGGAAuAGGAGuAdTdT	970
s	A-32301	427	AcuccuAuuccAccAcGGcdTdT	971
as	A-32302	445	GCCGUGGUGGAAuAGGAGUdTdT	972
s	A-32303	429	uccuAuuccAccAcGGcuGdTdT	973
as	A-32304	447	cAGCCGUGGUGGAAuAGGAdTdT	974
s	A-32307	432	uAuuccAccAcGGcuGucGdTdT	975
as	A-32308	450	CGAcAGCCGUGGUGGAAuAdTdT	976
s	A-32309	433	AuuccAccAcGGcuGucGudTdT	977
as	A-32310	451	ACGAcAGCCGUGGUGGAAUdTdT	978
s	A-32311	437	cAccAcGGcuGucGucAccdTdT	979
as	A-32312	455	GGUGACGAcAGCCGUGGUGdTdT	980
s	A-32313	438	AccAcGGcuGucGucAccAdTdT	981
as	A-32314	456	UGGUGACGAcAGCCGUGGUdTdT	982
s	A-32315	439	ccAcGGcuGucGucAccAAdTdT	983
as	A-32316	457	UUGGUGACGAcAGCCGUGGdTdT	984
s	A-32319	441	AcGGcuGucGucAccAAucdTdT	985
as	A-32320	459	GAUUGGUGACGAcAGCCGUdTdT	986
s	A-32321	442	cGGcuGucGucAccAAuccdTdT	987
as	A-32322	460	GGAUUGGUGACGAcAGCCGdTdT	988
s	A-32323	449	cGucAccAAucccAAGGAAdTdT	989
as	A-32324	467	UUCCUUGGGAUUGGUGACGdTdT	990
s	A-32325	455	cAAucccAAGGAAuGAGGGdTdT	991
as	A-32326	473	CCCUcAUUCCUUGGGAUUGdTdT	992
s	A-32327	491	ccuGAAGGAcGAGGGAuGGdTdT	993
as	A-32328	509	CcAUCCCUCGUCCUUcAGGdTdT	994
s	A-32331	497	GGAcGAGGGAuGGGAuuucdTdT	995
as	A-32332	515	GAAAUCCcAUCCCUCGUCCdTdT	996
s	A-32333	5	AAGuccAcucAuucuuGGcdTdT	997
as	A-32334	23	GCcAAGAAUGAGUGGACUUdTdT	998
s	A-32335	508	GGGAuuucAuGuAAccAAGdTdT	999
as	A-32336	526	CUUGGUuAcAUGAAAUCCCdTdT	1000
s	A-32337	509	GGAuuucAuGuAAccAAGAdTdT	1001
as	A-32338	527	UCUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT	1002
s	A-32339	514	ucAuGuAAccAAGAGuAuudTdT	1003
as	A-32340	532	AAuACUCUUGGUuAcAUGAdTdT	1004

[0302]

[0303]

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
s	A-32341	516	AuGuAAccAAGAGuAuuccdTdT	1005
as	A-32342	534	GGAAuACUCUUGGUuAcAUdTdT	1006
s	A-32343	517	uGuAAccAAGAGuAuuccAdTdT	1007
as	A-32344	535	UGGAAuACUCUUGGUuAcAdTdT	1008
s	A-32345	518	GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT	1009
as	A-32346	536	AUGGAAuACUCUUGGUuACdTdT	1010
s	A-32347	54	uGccuuGcuGGAcuGGuAudTdT	1011
as	A-32348	72	AuACcAGUCcAGcAAGGcAdTdT	1012
s	A-32349	543	uAAAGcAGuGuuuucAccudTdT	1013
as	A-32350	561	AGGUGAAAAcACUGCUUuAdTdT	1014
s	A-32351	55	GccuuGcuGGAcuGGuAuudTdT	1015
as	A-32352	73	AAuACcAGUCcAGcAAGGCdTdT	1016
s	A-32353	551	uGuuuucAccucAuAuGcudTdT	1017
as	A-32354	569	AGcAuAUGAGGUGAAAAcAdTdT	1018
s	A-32355	552	GuuuucAccucAuAuGcuAdTdT	1019
as	A-32356	570	uAGcAuAUGAGGUGAAAACdTdT	1020
s	A-32357	553	uuuucAccucAuAuGcuAudTdT	1021
as	A-32358	571	AuAGcAuAUGAGGUGAAAAdTdT	1022
s	A-32359	555	uucAccucAuAuGcuAuGudTdT	1023
as	A-32360	573	AcAuAGcAuAUGAGGUGAAdTdT	1024
s	A-32363	557	cAccucAuAuGcuAuGuuAdTdT	1025
as	A-32364	575	uAAcAuAGcAuAUGAGGUGdTdT	1026
s	A-32367	56	ccuuGcuGGAcuGGuAuuudTdT	1027
as	A-32368	74	AAAuACcAGUCcAGcAAGGdTdT	1028
s	A-32369	563	AuAuGcuAuGuuAGAAGucdTdT	1029
as	A-32370	581	GACUUCuAAcAuAGcAuAUdTdT	1030
s	A-32371	564	uAuGcuAuGuuAGAAGuccdTdT	1031
as	A-32372	582	GGACUUCuAAcAuAGcAuAdTdT	1032
s	A-32373	566	uGcuAuGuuAGAAGuccAGdTdT	1033
as	A-32374	584	CUGGACUUCuAAcAuAGcAdTdT	1034
s	A-32375	57	cuuGcuGGAcuGGuAuuuGdTdT	1035
as	A-32376	75	cAAAuACcAGUCcAGcAAGdTdT	1036
s	A-32379	578	AGuccAGGcAGAGAcAAuAdTdT	1037
as	A-32380	596	uAUUGUCUCUGCCUGGACUdTdT	1038
s	A-32381	580	uccAGGcAGAGAcAAuAAAdTdT	1039
as	A-32382	598	UUuAUUGUCUCUGCCUGGAdTdT	1040
s	A-32383	607	GuGAAAGGcAcuuuucAuudTdT	1041
as	A-32384	625	AAUGAAAAGUGCCUUUcACdTdT	1042
s	A-32385	62	uGGAcuGGuAuuuGuGucudTdT	1043
as	A-32386	80	AGAcAcAAAuACcAGUCcAdTdT	1044
s	A-32387	77	GucuGAGGcuGGcccuAcGdTdT	1045
as	A-32388	95	CGuAGGGCcAGCCUcAGACdTdT	1046
s	A-32391	79	cuGAGGcuGGcccuAcGGGdTdT	1047
as	A-32392	97	CCCGuAGGGCcAGCCUcAGdTdT	1048
s	A-32393	81	GAGGcuGGcccuAcGGGcAdTdT	1049
as	A-32394	99	UGCCCGuAGGGCcAGCCUCdTdT	1050
s	A-32395	82	AGGcuGGcccuAcGGGcAcdTdT	1051
as	A-32396	100	GUGCCCGuAGGGCcAGCCUdTdT	1052
s	A-32397	84	GcuGGcccuAcGGGcAccGdTdT	1053
as	A-32398	102	CGGUGCCCGuAGGGCcAGCdTdT	1054
s	A-32399	85	cuGGcccuAcGGGcAccGGdTdT	1055
as	A-32400	103	CCGGUGCCCGuAGGGCcAGdTdT	1056
s	A-32401	87	GGcccuAcGGGcAccGGuGdTdT	1057
as	A-32402	105	cACCGGUGCCCGuAGGGCCdTdT	1058
s	A-32403	9	ccAcucAuucuuGGcAGGAdTdT	1059
as	A-32404	27	UCCUGCcAAGAAUGAGUGGdTdT	1060
s	A-32405	90	ccuAcGGGcAccGGuGAAudTdT	1061

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
as	A-32406	108	AUUcACCGGUGCCCGuAGGdTdT	1062
s	A-32407	91	cuAcGGGcAccGGuGAAucdTdT	1063
as	A-32408	109	GAUUcACCGGUGCCCGuAGdTdT	1064
s	A-32409	92	uAcGGGcAccGGuGAAuccdTdT	1065
as	A-32410	110	GGAUUcACCGGUGCCCGuAdTdT	1066
s	A-32411	93	AcGGGcAccGGuGAAuccAdTdT	1067
as	A-32412	111	UGGAUUcACCGGUGCCCGUdTdT	1068
s	A-32415	97	GcAccGGuGAAuccAAGuGdTdT	1069
as	A-32416	115	cACUUGGAUUcACCGGUGCdTdT	1070
s	A-32417	98	cAccGGuGAAuccAAGuGudTdT	1071
as	A-32418	116	AcACUUGGAUUcACCGGUGdTdT	1072
s	A-32419	167	uGuGGccAuGcAuGuGuucdTdT	1073
as	A-32420	185	GAAcAcAUGcAUGGCcAcAdTdT	1074
s	A-32421	168	GuGGccAuGcAuGuGuucAdTdT	1075
as	A-32422	186	UGAAcAcAUGcAUGGCcACdTdT	1076
s	A-32423	171	GccAuGcAuGuGuucAGAAdTdT	1077
as	A-32424	189	UUCUGAAcAcAUGcAUGGCdTdT	1078
s	A-32427	432	uAuuccAccAcGGcuGucAdTdT	1079
as	A-32428	449	UGAcAGCCGUGGGUGGAAuAdTdT	1080
s	A-32429	447	GucAucAccAAucccAAGGdTdT	1081
as	A-32430	465	CCUUGGGAUUGGUGAUGACdTdT	1082
s	A-32159	115	GuccucuGAuGGucAAAGudTdT	1083
as	A-32160	133	ACUUUGACcAUcAGAGGACdTdT	1084
s	A-32161	122	GAuGGucAAAGuucuAGAudTdT	1085
as	A-32162	140	AUCuAGAACUUUGACcAUCdTdT	1086
s	A-32173	139	AuGcuGuccGAGGcAGuccdTdT	1087
as	A-32174	157	GGACUGCCUCGGAcAGcAUdTdT	1088
s	A-32185	172	ccGuGcAuGuGuucAGAAAdTdT	1089
as	A-32186	190	UUUCUGAAcAcAUGcACGGdTdT	1090
s	A-32197	238	AGucuGGAGAGcuGcAuGGdTdT	1091
as	A-32198	256	CcAUGcAGCUCUCcAGACUdTdT	1092
s	A-32209	252	cAuGGGcucAcAAcuGAGGdTdT	1093
as	A-32210	270	CCUcAGUUGUGAGCCcAUGdTdT	1094
s	A-32245	33	ucucAucGucuGcuccucccdTdT	1095
as	A-32246	51	GGAGGAGcAGACGAUGAGAdTdT	1096
s	A-32257	340	ccccAuuccAuGAGcAuGcdTdT	1097
as	A-32258	358	GcAUGCUcAUGGAAUGGGGdTdT	1098
s	A-32293	421	GccccuAcuccuAuuccAcdTdT	1099
as	A-32294	439	GUGGAAuAGGAGuAGGGGCdTdT	1100
s	A-32305	431	cuAuuccAccAcGGcuGucdTdT	1101
as	A-32306	449	GAcAGCCGUGGUGGAAuAGdTdT	1102
s	A-32317	440	cAcGGcuGucGucAccAAudTdT	1103
as	A-32318	458	AUUGGUGACGAcAGCCGUGdTdT	1104
s	A-32329	496	AGGAcGAGGGAuGGGAuuudTdT	1105
as	A-32330	514	AAAUCCcAUCCCUCGUCCUdTdT	1106
s	A-32361	556	ucAccucAuAuGcuAuGuudTdT	1107
as	A-32362	574	AAcAuAGcAuAUGAGGUGAdTdT	1108
s	A-32365	559	ccucAuAuGcuAuGuuAGAdTdT	1109
as	A-32366	577	UCuAAcAuAGcAuAUGAGGdTdT	1110
s	A-32377	570	AuGuuAGAAGuccAGGcAGdTdT	1111
as	A-32378	588	CUGCCUGGACUUCuAAcAUdTdT	1112
s	A-32389	78	ucuGAGGcuGGcccuAcGGdTdT	1113
as	A-32390	96	CCGuAGGGCcAGCCUcAGAdTdT	1114
s	A-32401	87	GGcccuAcGGGcAccGGuGdTdT	1115
as	A-32402	105	cACCGGUGCCCGuAGGGCCdTdT	1116
s	A-32413	95	GGGcAccGGuGAAuccAAGdTdT	1117
as	A-32414	113	CUUGGAUUcACCGGUGCCCdTdT	1118

[0304]

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
s	A-32425	167	ccAuGcAuGuGuucAGAAAdTdT	1119
as	A-32426	185	UUUCUGAAcAcAUGcAUGGdTdT	1120

[0305]

표 5

래트 TTR dsRNA에 대한 확인 번호

서열에 대해서는 표 7 참조

[0306]

듀플렉스 번호	센스 올리고 번호	안티센스 올리고 번호
AD-18529	A-32745	A-32746
AD-18530	A-32747	A-32748
AD-18531	A-32749	A-32750
AD-18532	A-32751	A-32752
AD-18533	A-32753	A-32754
AD-18534	A-32755	A-32756
AD-18535	A-32757	A-32758
AD-18536	A-32759	A-32760
AD-18537	A-32761	A-32762
AD-18538	A-32763	A-32764
AD-18539	A-32159	A-32160
AD-18540	A-32765	A-32766
AD-18541	A-32767	A-32768
AD-18542	A-32769	A-32770
AD-18543	A-32771	A-32772
AD-18544	A-32773	A-32774
AD-18545	A-32775	A-32776
AD-18546	A-32777	A-32778
AD-18547	A-32779	A-32780
AD-18548	A-32781	A-32782
AD-18549	A-32783	A-32784
AD-18550	A-32785	A-32786
AD-18551	A-32787	A-32788
AD-18552	A-32791	A-32792
AD-18553	A-32793	A-32794
AD-18554	A-32795	A-32796

[0307] [표 6a]

래트 TTR dsRNA에 대한 센스 및 안티센스 쇄 서열

쇄: s=센스; as=안티센스; 위치: 전사체(NM_012681.1, 서열번호 1330) 상의 5' 염기의 위치

쇄	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGU	1121	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUNN	1173
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGAC	1122	ACUUUGACCAUCAGAGGACNN	1174
s	537	UUCUUGCUCUAUAAACCGU	1123	UUCUUGCUCUAUAAACCGUNN	1175
as	555	ACGGUUUAUAGAGCAAGAA	1124	ACGGUUUAUAGAGCAAGAANN	1176
s	543	CUCUAUAAACCGUGUUAGC	1125	CUCUAUAAACCGUGUUAGCNN	1177
as	561	GCUAACACGGUUUAUAGAG	1126	GCUAACACGGUUUAUAGAGNN	1178
s	392	UCGCCACUACACCAUCGCA	1127	UCGCCACUACACCAUCGCANN	1179
as	410	UGCGAUGGUGUAGUGGCGA	1128	UGCGAUGGUGUAGUGGCGANN	1180
s	538	UCUUGCUCUAUAAACCGUG	1129	UCUUGCUCUAUAAACCGUGNN	1181
as	556	CACGGUUUAUAGAGCAAGA	1130	CACGGUUUAUAGAGCAAGANN	1182
s	541	UGCUCUAUAAACCGUGUUA	1131	UGCUCUAUAAACCGUGUUANN	1183
as	559	UAACACGGUUUAUAGAGCA	1132	UAACACGGUUUAUAGAGCANN	1184
s	532	CAGUGUUCUUGCUCUAUAA	1133	CAGUGUUCUUGCUCUAUAANN	1185
as	550	UUAUAGAGCAAGAACACUG	1134	UUAUAGAGCAAGAACACUGNN	1186
s	542	GCUCUAUAAACCGUGUUAG	1135	GCUCUAUAAACCGUGUUAGNN	1187
as	560	CUAACACGGUUUAUAGAGC	1136	CUAACACGGUUUAUAGAGCNN	1188
s	134	CCUGGAUGCUGUCCGAGGC	1137	CCUGGAUGCUGUCCGAGGCNN	1189
as	152	GCCUCGGACAGCAUCCAGG	1138	GCCUCGGACAGCAUCCAGGNN	1190
s	119	UCUGAUGGUCAAAGUCCUG	1139	UCUGAUGGUCAAAGUCCUGNN	1191
as	137	CAGGACUUUGACCAUCAGA	1140	CAGGACUUUGACCAUCAGANN	1192
s	241	CUGGAGAGCUGCACGGGCU	1141	CUGGAGAGCUGCACGGGCUNN	1193
as	259	AGCCCGUGCAGCUCUCCAG	1142	AGCCCGUGCAGCUCUCCAGNN	1194
s	544	UCUAUAAACCGUGUUAGCA	1143	UCUAUAAACCGUGUUAGCANN	1195
as	562	UGCUAACACGGUUUAUAGA	1144	UGCUAACACGGUUUAUAGANN	1196
s	530	AACAGUGUUCUUGCUCUAU	1145	AACAGUGUUCUUGCUCUAUNN	1197
as	548	AUAGAGCAAGAACACUGUU	1146	AUAGAGCAAGAACACUGUUNN	1198
s	118	CUCUGAUGGUCAAAGUCCU	1147	CUCUGAUGGUCAAAGUCCUNN	1199
as	136	AGGACUUUGACCAUCAGAG	1148	AGGACUUUGACCAUCAGAGNN	1200
s	140	UGCUGUCCGAGGCAGCCCU	1149	UGCUGUCCGAGGCAGCCCUNN	1201
as	158	AGGGCUGCCUCGGACAGCA	1150	AGGGCUGCCUCGGACAGCANN	1202
s	239	GUCUGGAGAGCUGCACGGG	1151	GUCUGGAGAGCUGCACGGGNN	1203
as	257	CCCGUGCAGCUCUCCAGAC	1152	CCCGUGCAGCUCUCCAGACNN	1204
s	531	ACAGUGUUCUUGCUCUAUA	1153	ACAGUGUUCUUGCUCUAUANN	1205
as	549	UAUAGAGCAAGAACACUGU	1154	UAUAGAGCAAGAACACUGUNN	1206
s	117	CCUCUGAUGGUCAAAGUCC	1155	CCUCUGAUGGUCAAAGUCCNN	1207
as	135	GGACUUUGACCAUCAGAGG	1156	GGACUUUGACCAUCAGAGGNN	1208
s	131	AGUCCUGGAUGCUGUCCGA	1157	AGUCCUGGAUGCUGUCCGANN	1209
as	149	UCGGACAGCAUCCAGGACU	1158	UCGGACAGCAUCCAGGACUNN	1210
s	217	UUGCCUCUGGGAAGACCGC	1159	UUGCCUCUGGGAAGACCGCNN	1211
as	235	GCGGUCUUCCCAGAGGCAA	1160	GCGGUCUUCCCAGAGGCAANN	1212
s	242	UGGAGAGCUGCACGGGCUC	1161	UGGAGAGCUGCACGGGCUCNN	1213
as	260	GAGCCCGUGCAGCUCUCCA	1162	GAGCCCGUGCAGCUCUCCANN	1214
s	244	GAGAGCUGCACGGGCUCAC	1163	GAGAGCUGCACGGGCUCACNN	1215
as	262	GUGAGCCCGUGCAGCUCUC	1164	GUGAGCCCGUGCAGCUCUCNN	1216
s	246	GAGCUGCACGGGCUCACCA	1165	GAGCUGCACGGGCUCACCANN	1217
as	264	UGGUGAGCCCGUGCAGCUC	1166	UGGUGAGCCCGUGCAGCUCNN	1218
s	399	UACACCAUCGCAGCCCUGC	1167	UACACCAUCGCAGCCCUGCNN	1219
as	417	GCAGGGCUGCGAUGGUGUA	1168	GCAGGGCUGCGAUGGUGUANN	1220
s	132	GUCCUGGAUGCUGUCCGAG	1169	GUCCUGGAUGCUGUCCGAGNN	1221

[0308]

쇄	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호	3′ 디뉴클레오타이드 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
as	150	CUCGGACAGCAUCCAGGAC	1170	CUCGGACAGCAUCCAGGACNN	1222
s	245	AGAGCUGCACGGGCUCACC	1171	AGAGCUGCACGGGCUCACCNN	1223
as	263	GGUGAGCCCGUGCAGCUCU	1172	GGUGAGCCCGUGCAGCUCUNN	1224

[0309]

[0310] [표 6b]

래트 TTR dsRNA에 대한 센스 및 안티센스 쇄 서열

쇄: s=센스; as=안티센스; 위치: 전사체(NM_012681.1, 서열번호 1330) 상의 5' 염기의 위치

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUdTdT	1225
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGACdTdT	1226
s	537	UUCUUGCUCUAUAAACCGUdTdT	1227
as	555	ACGGUUUAUAGAGCAAGAAdTdT	1228
s	543	CUCUAUAAACCGUGUUAGCdTdT	1229
as	561	GCUAACACGGUUUAUAGAGdTdT	1230
s	392	UCGCCACUACACCAUCGCAdTdT	1231
as	410	UGCGAUGGUGUAGUGGCGAdTdT	1232
s	538	UCUUGCUCUAUAAACCGUGdTdT	1233
as	556	CACGGUUUAUAGAGCAAGAdTdT	1234
s	541	UGCUCUAUAAACCGUGUUAdTdT	1235
as	559	UAACACGGUUUAUAGAGCAdTdT	1236
s	532	CAGUGUUCUUGCUCUAUAAdTdT	1237
as	550	UUAUAGAGCAAGAACACUGdTdT	1238
s	542	GCUCUAUAAACCGUGUUAGdTdT	1239
as	560	CUAACACGGUUUAUAGAGCdTdT	1240
s	134	CCUGGAUGCUGUCCGAGGCdTdT	1241
as	152	GCCUCGGACAGCAUCCAGGdTdT	1242
s	119	UCUGAUGGUCAAAGUCCUGdTdT	1243
as	137	CAGGACUUUGACCAUCAGAdTdT	1244
s	241	CUGGAGAGCUGCACGGGCUdTdT	1245
as	259	AGCCCGUGCAGCUCUCCAGdTdT	1246
s	544	UCUAUAAACCGUGUUAGCAdTdT	1247
as	562	UGCUAACACGGUUUAUAGAdTdT	1248
s	530	AACAGUGUUCUUGCUCUAUdTdT	1249
as	548	AUAGAGCAAGAACACUGUUdTdT	1250
s	118	CUCUGAUGGUCAAAGUCCUdTdT	1251
as	136	AGGACUUUGACCAUCAGAGdTdT	1252
s	140	UGCUGUCCGAGGCAGCCCUdTdT	1253
as	158	AGGGCUGCCUCGGACAGCAdTdT	1254
s	239	GUCUGGAGAGCUGCACGGGdTdT	1255
as	257	CCCGUGCAGCUCUCCAGACdTdT	1256
s	531	ACAGUGUUCUUGCUCUAUAdTdT	1257
as	549	UAUAGAGCAAGAACACUGUdTdT	1258
s	117	CCUCUGAUGGUCAAAGUCCdTdT	1259
as	135	GGACUUUGACCAUCAGAGGdTdT	1260
s	131	AGUCCUGGAUGCUGUCCGAdTdT	1261
as	149	UCGGACAGCAUCCAGGACUdTdT	1262
s	217	UUGCCUCUGGGAAGACCGCdTdT	1263
as	235	GCGGUCUUCCCAGAGGCAAdTdT	1264
s	242	UGGAGAGCUGCACGGGCUCdTdT	1265
as	260	GAGCCCGUGCAGCUCUCCAdTdT	1266
s	244	GAGAGCUGCACGGGCUCACdTdT	1267
as	262	GUGAGCCCGUGCAGCUCUCdTdT	1268
s	246	GAGCUGCACGGGCUCACCAdTdT	1269
as	264	UGGUGAGCCCGUGCAGCUCdTdT	1270
s	399	UACACCAUCGCAGCCCUGCdTdT	1271
as	417	GCAGGGCUGCGAUGGUGUAdTdT	1272
s	132	GUCCUGGAUGCUGUCCGAGdTdT	1273
as	150	CUCGGACAGCAUCCAGGACdTdT	1274

[0311]

쇄	위치	3′ 데옥시티미딘 오버행을 가진 서열 (5′ → 3′)	서열번호
s	245	AGAGCUGCACGGGCUCACCdTdT	1275
as	263	GGUGAGCCCGUGCAGCUCUdTdT	1276

[0312]

표 7

래트 TTR dsRNA에 대한 화학적으로 변형된 센스 및 안티센스 쇄 서열

듀플렉스 번호(dsRNA 명칭)에 대해서는 표 5 참조; 쇄: s=센스; as=안티센스; 위치: 전사체(NM_012681.1, 서열번호 1330) 상의 5' 염기의 위치

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
s	A-32159	115	GuccucuGAuGGucAAAGudTdT	1277
as	A-32160	133	ACUUUGACcAUcAGAGGACdTdT	1278
s	A-32745	537	uucuuGcucuAuAAAccGudTdT	1279
as	A-32746	555	ACGGUUuAuAGAGcAAGAAdTdT	1280
s	A-32747	543	cucuAuAAAccGuGuuAGcdTdT	1281
as	A-32748	561	GCuAAcACGGUUuAuAGAGdTdT	1282
s	A-32749	392	ucGccAcuAcAccAucGcAdTdT	1283
as	A-32750	410	UGCGAUGGUGuAGUGGCGAdTdT	1284
s	A-32751	538	ucuuGcucuAuAAAccGuGdTdT	1285
as	A-32752	556	cACGGUUuAuAGAGcAAGAdTdT	1286
s	A-32753	541	uGcucuAuAAAccGuGuuAdTdT	1287
as	A-32754	559	uAAcACGGUUuAuAGAGcAdTdT	1288
s	A-32755	532	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	1289
as	A-32756	550	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT	1290
s	A-32757	542	GcucuAuAAAccGuGuuAGdTdT	1291
as	A-32758	560	CuAAcACGGUUuAuAGAGCdTdT	1292
s	A-32759	134	ccuGGAuGcuGuccGAGGcdTdT	1293
as	A-32760	152	GCCUCGGAcAGcAUCcAGGdTdT	1294
s	A-32761	119	ucuGAuGGucAAAGuccuGdTdT	1295
as	A-32762	137	cAGGACUUUGACcAUcAGAdTdT	1296
s	A-32763	241	cuGGAGAGcuGcAcGGGcudTdT	1297
as	A-32764	259	AGCCCGUGcAGCUCUCcAGdTdT	1298
s	A-32765	544	ucuAuAAAccGuGuuAGcAdTdT	1299
as	A-32766	562	UGCuAAcACGGUUuAuAGAdTdT	1300
s	A-32767	530	AAcAGuGuucuuGcucuAudTdT	1301
as	A-32768	548	AuAGAGcAAGAAcACUGUUdTdT	1302
s	A-32769	118	cucuGAuGGucAAAGuccudTdT	1303
as	A-32770	136	AGGACUUUGACcAUcAGAGdTdT	1304
s	A-32771	140	uGcuGuccGAGGcAGcccudTdT	1305
as	A-32772	158	AGGGCUGCCUCGGAcAGcAdTdT	1306
s	A-32773	239	GucuGGAGAGcuGcAcGGGdTdT	1307
as	A-32774	257	CCCGUGcAGCUCUCcAGACdTdT	1308
s	A-32775	531	AcAGuGuucuuGcucuAuAdTdT	1309
as	A-32776	549	uAuAGAGcAAGAAcACUGUdTdT	1310
s	A-32777	117	ccucuGAuGGucAAAGuccdTdT	1311
as	A-32778	135	GGACUUUGACcAUcAGAGGdTdT	1312
s	A-32779	131	AGuccuGGAuGcuGuccGAdTdT	1313
as	A-32780	149	UCGGAcAGcAUCcAGGACUdTdT	1314
s	A-32781	217	uuGccucuGGGAAGAccGcdTdT	1315
as	A-32782	235	GCGGUCUUCCcAGAGGcAAdTdT	1316
s	A-32783	242	uGGAGAGcuGcAcGGGcucdTdT	1317
as	A-32784	260	GAGCCCGUGcAGCUCUCcAdTdT	1318
s	A-32785	244	GAGAGcuGcAcGGGcucAcdTdT	1319
as	A-32786	262	GUGAGCCCGUGcAGCUCUCdTdT	1320
s	A-32787	246	GAGcuGcAcGGGcucAccAdTdT	1321
as	A-32788	264	UGGUGAGCCCGUGcAGCUCdTdT	1322
s	A-32791	399	uAcAccAucGcAGcccuGcdTdT	1323
as	A-32792	417	GcAGGGCUGCGAUGGUGuAdTdT	1324
s	A-32793	132	GuccuGGAuGcuGuccGAGdTdT	1325

[0313]

쇄	올리고 번호	위치	서열(5′ → 3′)	서열번호
as	A-32794	150	CUCGGAcAGcAUCcAGGACdTdT	1326
s	A-32795	245	AGAGcuGcAcGGGcucAccdTdT	1327
as	A-32796	263	GGUGAGCCCGUGcAGCUCUdTdT	1328

[0314]

[0315] TTR 서열의 합성

[0316] TTR 서열을 MerMade 192 합성기상에서 1μmol의 규모로 합성하였다. 목록내의 모든 서열에 대해, '엔도라이트(endolight)' 화학을 하기와 같이 적용하였다.

[0317] ● 센스 쇄내 모든 피리미딘(사이토신 및 우리딘)을 상응하는 2'-O-메틸 염기(2' O-메틸 C 및 2'-O-메틸 U)로 대체하였다.

[0318] ● 안티센스 쇄에서, 리보 A 뉴클레오사이드에 인접한(5' 위치를 향해) 피리미딘을 이들의 상응하는 2-O-메틸 뉴클레오사이드로 대체하였다.

[0319] ● 센스 및 안티센스 서열 둘다의 3' 말단에서 2개 염기 dTdT 연장을 도입하였다.

[0320] ● 서열 파일을 텍스트 파일로 변환하여 이것이 MerMade 192 합성 소프트웨어에서의 로딩에 적합하도록 하였다.

[0321] TTR 서열의 합성은 포스포르아미다이트 화학을 사용하는 고체 지지된 올리고뉴클레오타이드 합성을 사용하였다. 상기 서열의 합성은 1μm 규모로 96 웰 플레이트에서 수행하였다. 아미다이트 용액을 0.1M 농도로 제조하고 에틸 티오 테트라졸(아세토니트릴 중 0.6M)을 활성화제로서 사용하였다.

[0322] 합성된 서열을 절단하고 96 웰 플레이트에서 제1 단계에서 메틸아민을 사용하고 제2 단계에서 트리에틸아민·3HF를 사용하여 탈보호시켰다. 이렇게 수득된 조 서열을 아세톤: 에탄올 혼합물을 사용하여 침전시키고 펠릿을 0.5M 나트륨 아세테이트 완충액 중에 재-현탁시켰다. 각각의 서열로부터의 시료를 LC-MS로 분석하고 수득되는 질량 데이터는 서열의 동일성을 확인하였다. 선택된 시료 세트를 또한 IEX 크로마토그래피로 분석하였다.

[0323] 과정의 다음 단계는 정제이었다. 모든 서열을 AKTA 익스플로러 정제 시스템(explorer purification system) 상에서 Source 15Q 컬럼을 사용하여 정제하였다. 완전한 길이의 서열에 상응하는 단일 피크를 용출물에서 수집하고 후속적으로 이온 교환 크로마토그래피에 의해 순도를 분석하였다.

[0324] 정제된 서열을 세파덱스(Sephadex) G25 컬럼 상에서 AKTA 정제기를 사용하여 탈염시켰다. 탈염된 TTR 서열을 농도 및 순도에 대해 분석하였다. 이후에, 일본쇄를 어닐링하여 TTR-dsRNA를 형성하였다.

[0325] **실시예 2B: mRNA 억제를 위한 TTR siRNA의 시험관내 스크리닝**

[0326] 사람 TTR 표적화 dsRNA(표 2)를 HepG2 및 Hep3B 세포내에서 내인성 TTR 발현의 억제에 대해 qPCR(실시간 PCR) 및 bDNA(측쇄 DNA) 검정을 사용하여 검정하여 TTR mRNA를 정량하였다. 설치류 TTR 표적화 dsRNA(표 5)를 합성하고 내인성 TTR 발현의 억제에 대해 bDNA 검정을 사용하여 H.4.II.E 세포내에서 분석하였다. 단일 투여량 검정으로부터의 결과를 사용하여 투여량 반응 실험에 대한 TTR dsRNA 듀플렉스의 서브세트를 선택함으로써 IC50을 계산하였다. IC50 결과를 사용하여 추가의 시험을 위한 TTR dsRNA를 선택하였다.

[0327] 세포 배양 및 형질감염

[0328] 간세포 세포주 HepG2, Hep3B 및 H.4.II.E 세포(ATCC, 버지니아 마나사스 소재)를 10% FBS, 스트렙토마이신 및 글루타민(ATCC)이 보충된 둘베코 변형된 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)(ATCC) 중에서 5% CO_2의 대기하에 37℃에서 컨플루언스(confluence) 상태 근처까지 성장시킨 후 트립신처리함으로써 플레이트로부터 방출하였다. H.4.II.E 세포를 또한 이글 최소 필수 배지(Eagle's minimal essential medium) 중에서 성장시켰다. 역 형질감염은 웰당 5μl의 siRNA 듀플렉스에 대해 5μl의 Opti-MEM을 96-웰 플레이트내로 10μl의 Opti-MEM 및 0.2μl의 리포펙타민 RNAiMax/웰[제조원: 인비트로겐(Invitrogen), 캘리포니아 칼스바드 소재, 제품번호 13778-150]과 함께 가하여 수행하였고 실온에서 15분 동안 항온처리하였다. 이어서, $4x10^4$(HepG2), $2x10^4$(Hep3B) 또는 $2x10^4$(H.4.II.E) 세포를 함유하는 항생제가 들어있지 않은 80μl의 완전 성장 배지를 가하였다. 세포를 24시간 동안 배양한 후 RNA를 정제하였다. 단일 투여량 실험을 10 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고 투여량 반응 실험을 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001, 0.0005, 0.0001, 0.00005, 0.00001 nM에서 수행하였다.

[0329] MagMAX-96 전체 RNA 분리 키트[제조원: 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems), 캘리포니아 포스터 시티 소재, 부품 번호: AM1830]를 사용한 전체 RNA 분리:

[0330] 세포를 수거하고 140μl의 용해/결합 용액 중에서 용해한 후 1분 동안 850rpm에서 에펜도르프 써모믹서(Eppendorf Thermomixer)(혼합 속도는 전 과정에서 동일하였다)를 사용하여 혼합하였다. 20μl의 자기 비드를 세포-용해물에 가하고 5분 동안 혼합하였다. 자기 비드를 자기 스탠드를 사용하여 포획하고 상청액을 비드를 교란하지 않으면서 제거하였다. 상청액을 제거한 후, 자기 비드를 세척 용액 1(이소프로판올 첨가됨)로 세척하고 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고 상청액을 제거하였다. 이후에, 비드를 150μl의 세척 용액 2(에탄올 첨가됨)로 세척하고, 포획하고 상청액을 제거하였다. 이후에, 50μl의 DNase 혼합물(MagMax turbo DNase 완충액 및 Turbo DNase)을 비드에 가하고 이를 10 내지 15분 동안 혼합하였다. 혼합한 후, 100μl의 RNA 재결합 용액을 가하고 3분 동안 혼합하였다. 상청액을 제거하고 자기 비드를 다시 150μl의 세척 용액 2로 세척하고 1분 동안 혼합하고 상청액을 완전히 제거하였다. 자기 비드를 2분 동안 혼합하여 건조시킨 후 RNA를 50μl의 물로 용출하였다.

[0331] ABI 고 용량 cDNA 역 전사 키트(제조원: 어플라이드 바이오시스템스, 캘리포니아주 포스터 시티 소재, 제품 번

호 #4368813)를 사용한 cDNA 합성:

[0332] 반응물당 2㎕의 10X 완충액, 0.8㎕의 25X dNTPs, 2㎕의 무작위 프라이머, 1㎕의 역전사효소, 1㎕의 RNase 억제제 및 3.2㎕의 H_2O의 마스터 혼합물을 10㎕의 총 RNA내로 가하였다. cDNA를 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 열 순환기[제조원: 헤르쿨스(Hercules), 캘리포니아 소재]를 사용하여 다음 단계를 통해 생성시켰다: 25℃에서 10분, 37℃에서 120분, 85℃에서 5초, 4℃에서 유지.

[0333] 실시간 PCR:

[0334] 2㎕의 cDNA를 웰당 1㎕의 18S 태크만 프로브(TaqMan Probe)(제조원: 어플라이드 바이오시스템스 제품 번호 #4319413E), 1㎕의 TTR 태크만 프로브(제조원: 어플라이드 바이오시스템스 제품 번호 #HS00174914 M1) 및 10㎕의 태크만 유니버설(Universal) PCR 마스터 혼합물(제조원: 어플라이드 바이오시스템스 제품 번호 #4324018)의 마스터 혼합물에 MicroAmp Optical 96 웰 플레이트(제조원: 어플라이드 바이오시스템스 제품 번호 #4326659)에 가하였다. 실시간 PCR을 ABI 7000 프리즘(Prism) 또는 ABI 7900HT 실시간 PCR 시스템(제조원: 어플라이드 바이오시스템스)에서 △△ Ct(RQ) 검정을 사용하여 가하였다. 모든 반응을 3회 수행하였다.

[0335] 실시간 데이터를 △△ Ct 방법을 사용하여 분석하고 10nM BlockIT 형광성 올리고[제조원: 인비트로겐(Invitrogen) 제품 번호 #2013] 또는 10nM AD-1955(비-포유동물 루시퍼라제 유전자를 표적화하는 대조군 듀플렉스)로 형질감염된 세포로부터 수행된 검정에 대해 표준화함으로써 배수 변화(fold change)를 계산하였다.

[0336] 측쇄 DNA 검정-QuantiGene 1.0[제조원: 파노믹스(Panomics), 캘리포니아 프레몬트 소재, 제품 번호 #: QG0004]- 설치류 특이적인 듀플렉스를 스크리닝하기 위해 사용

[0337] H.4.II.E 세포(ATCC)를 10 nM의 siRNA로 형질감염시켰다. 배지를 제거한 후, H.4.II.E를 100㎕의 희석된 용해 혼합물(20mg/ml의 최종 농도에 대해 ml당 1 용적의 용해 혼합물, 2 용적의 뉴클레아제-미함유 물 및 10㎕의 프로테이나제-K의 혼합물)을 65℃에서 35분 동안 배양하였다. 이후에, 80㎕의 작업 프로브 세트(TTR 또는 GAPDH 프로브의 혼합물) 및 20㎕의 세포-용해물을 포획 플레이트내로 가하였다. 포획 플레이트를 53℃±1℃에서 밤새(대략 16 내지 20시간) 배양하였다. 포획 플레이트를 1X 세척 완충액(뉴클레아제를 함유하지 않는 물, 완충액 성분 1 및 세척 완충액 성분 2의 혼합물)로 3회 세척한 후, 1분 동안 1000rpm에서 원심분리하여 건조시켰다. 100㎕의 증폭기 작업 시약(Amplifier Working Reagent)을 포획 플레이트에 가한 후, 이를 밀봉하고 1시간 동안 46℃±1℃에서 배양하였다. 세척 및 건조 단계를 배양 1시간 후 반복하고 100㎕의 표지 용액 시약을 가하였다. 이후에, 플레이트를 세척하고, 건조시키며 100㎕의 기질(리튬 라우릴 설페이트 및 기질 용액의 혼합물)을 가하였다. 포획 플레이트를 배양기에 46 ± 1℃에서 30분 동안 위치시켰다. 이후에, 포획 플레이트를 배양기로부터 제거하고 실온에서 30분 동안 배양하였다. 최종적으로, 포획 플레이트를 빅터 루미노미터(Victor Luminometer)[제조원: 퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 매사추세츠주 왈탐 소재]로 판독하였다.

[0338] 측쇄 DNA 검정-QuantiGene 2.0[제조원: 파노믹스(Panomics) 제품 번호 #: QS0011): 모든 다른 듀플렉스를 스크리닝하기 위해 사용

[0339] 기술된 투여량에서 24시간 배양한 후, 배지를 제거하고 세포를 100㎕의 용해 혼합물(20mg/ml의 최종 농도에 대해 1 용적의 용해 혼합물, 2 용적의 뉴클레아제를 함유하지 않는 물 및 10㎕의 프로테이나제-K/ml) 중에서 용해한 후 65℃에서 35분 동안 배양하였다. 20㎕의 작업 프로브 세트(유전자 표적의 경우 TTR 프로브 및 내인성 대조군의 경우 GAPDH) 및 80㎕의 세포-용해물을 포획 플레이트에 가하였다. 포획 플레이트를 55℃±1℃(대략 16 내지 20시간)에서 배양하였다. 다음날, 포획 플레이트를 1X 세척 완충액(뉴클레아제를 함유하지 않는 물, 완충액 성분 1 및 세척 완충액 성분 2)으로 3회 세척한 후, 1분 동안 240g에서 원심분리하여 건조시켰다. 100㎕의 예비-증폭기 작업 시약을 포획 플레이트에 가하고, 이를 알루미늄 호일로 밀봉하며 1시간 동안 55℃±1℃에서 배양하였다. 1시간 배양한 후, 세척 단계를 반복한 후, 100㎕의 증폭기 작업 시약을 가하였다. 1시간 후, 세척 및 건조 단계를 반복하고, 100㎕의 표지 프로브를 가하였다. 포획 플레이트를 50℃±1℃에서 1시간 동안 배양하였다. 이후에, 플레이트를 1X 세척 완충액으로 세척하고, 건조시킨 후, 100㎕의 기질을 포획 플레이트에 가하였다. 포획 플레이트를 스펙트라맥스 루미노미터(SpectraMax Luminometer)[제조원: 몰레큘러 디바이스(Molecular Devices), 캘리포니아주 서니베일 소재]를 사용하여 판독한 후 5 내지 15분 배양하였다.

[0340] bDNA 데이터 분석:

[0341] bDNA 데이터는 (i) 3개의 시료 각각으로부터의 평균 배경을 감하고, (ii) 수득되는 3개의 GAPDH(대조군 프로브) 및 TTR(실험 프로브) 값을 평균을 낸 후, (iii) 비율: (실험 프로브 - 배경)/(대조군 프로브 - 배경)를 취함으

로써 분석하였다.

[0342] 결과

[0343] TTR-dsRNA(TTR siRNA)에 대한 단일 투여량 및 IC50 결과의 요약을 하기 표 8에서 나타낸다. 단일 투여량 결과는 HepG2 세포에서 분석한, 대조군에 대한 TTR mRNA%로 나타낸다. 나타낸 바와 같이, IC50을 HepG2 및/또는 Hep3B 세포에서 측정하였다.

표 8

TTR siRNA의 시험관내 스크리닝의 단일 투여량 및 IC50 결과

ND: 데이터 없음; *는 2회 실험의 평균을 나타내는 결과를 나타낸다.

	대조군과 비교한 10nM에서의 단일 투여량 (%)		IC50 (nM)			
	HepG2		HepG2		Hep3B	
듀플렉스 번호	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA
AD-18243	50.35	141.53	ND	ND	ND	ND
AD-18244	64.26	158.55	ND	ND	ND	ND
AD-18245	56.89	107.22	ND	ND	ND	ND
AD-18246	10.53	32.51*	0.265	0.086	ND	ND
AD-18247	125.56	69.57	ND	ND	ND	ND
AD-18248	127.78	66.97	ND	ND	ND	ND
AD-18249	48.77	48.76	ND	ND	ND	ND
AD-18250	96.94	86.42	ND	ND	ND	ND
AD-18251	170.41	129.15	ND	ND	ND	ND
AD-18252	73.52	81.90	ND	ND	ND	ND
AD-18253	25.25	61.25	ND	ND	ND	ND
AD-18254	95.13	103.96	ND	ND	ND	ND
AD-18255	119.46	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18256	42.64	95.67	ND	ND	ND	ND
AD-18257	146.25	141.75	ND	ND	ND	ND
AD-18258	10.20	13.41*	0.007	0.005	0.004	0.005
AD-18259	9.30	20.91*	0.102	0.005	ND	ND
AD-18260	125.37	81.36	ND	ND	ND	ND
AD-18261	14.27	19.40*	0.210	ND	ND	ND
AD-18262	84.95	104.05	ND	ND	ND	ND
AD-18263	16.32	23.25*	0.110	ND	ND	ND
AD-18264	104.18	83.69	ND	ND	ND	ND
AD-18265	41.62	64.87	ND	ND	ND	ND
AD-18266	39.98	110.53	ND	ND	ND	ND
AD-18267	149.64	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18268	152.93	174.04	ND	ND	ND	ND
AD-18269	37.27	92.28	ND	ND	ND	ND
AD-18270	99.44	164.75	ND	ND	ND	ND
AD-18271	18.89	28.33*	0.503	0.004	ND	ND
AD-18272	128.32	132.58	ND	ND	ND	ND
AD-18273	115.78	201.95	ND	ND	ND	ND
AD-18274	8.97	20.04*	0.009	0.176	0.036	0.012
AD-18275	4.09	22.25*	0.026	0.118	ND	ND
AD-18276	19.73	45.22*	0.198	0.677	ND	ND
AD-18277	10.55	26.31*	0.121	0.426	ND	ND
AD-18278	108.86	116.26	ND	ND	ND	ND

[0344]

듀플렉스 번호	대조군과 비교한 10nM에서의 단일 투여량 (%)		IC50 (nM)			
	HepG2		HepG2		Hep3B	
	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA
AD-18279	66.59	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18280	103.26	170.52	ND	ND	ND	ND
AD-18281	87.98	123.88	ND	ND	ND	ND
AD-18282	82.47	140.32	ND	ND	ND	ND
AD-18283	106.54	182.78	ND	ND	ND	ND
AD-18284	106.93	151.78	ND	ND	ND	ND
AD-18285	26.58	60.05*	ND	0.089	ND	ND
AD-18286	109.95	173.66	ND	ND	ND	ND
AD-18287	54.23	155.45	ND	ND	ND	ND
AD-18288	73.52	174.09	ND	ND	ND	ND
AD-18289	103.36	174.76	ND	ND	ND	ND
AD-18290	17.06	52.04*	1.253	0.181	ND	ND
AD-18291	7.71	169.29*	1.304	0.019	ND	ND
AD-18292	7.51	210.03*	0.604	0.005	ND	ND
AD-18293	3.61	62.53*	0.078	0.003	ND	ND
AD-18294	111.53	107.56	ND	ND	ND	ND
AD-18295	115.88	105.37	ND	ND	ND	ND
AD-18296	57.03	38.03	ND	ND	ND	ND
AD-18297	87.69	73.87	ND	ND	ND	ND
AD-18298	10.39	7.25*	0.455	0.008	ND	ND
AD-18299	18.79	18.06*	0.895	0.014	ND	ND
AD-18300	108.70	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18301	114.22	70.50	ND	ND	ND	ND
AD-18302	116.19	122.40	ND	ND	ND	ND
AD-18303	124.89	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18304	132.99	89.54	ND	ND	ND	ND
AD-18305	153.10	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18306	159.22	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18307	116.83	84.57	ND	ND	ND	ND
AD-18308	156.72	87.80	ND	ND	ND	ND
AD-18309	113.22	101.97	ND	ND	ND	ND
AD-18310	132.33	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18311	161.68	92.92	ND	ND	ND	ND
AD-18312	103.01	71.17	ND	ND	ND	ND
AD-18313	120.65	53.26	ND	ND	ND	ND
AD-18314	116.33	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18315	115.13	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18316	118.73	122.34	ND	ND	ND	ND
AD-18317	114.03	121.10	ND	ND	ND	ND
AD-18318	80.85	122.57	ND	ND	ND	ND
AD-18319	119.14	148.87	ND	ND	ND	ND

[0345]

[0346]

듀플렉스 번호	대조군과 비교한 10nM에서의 단일 투여량 (%)		IC50 (nM)			
	HepG2		HepG2		Hep3B	
	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA
AD-18320	22.86	55.43*	ND	0.023	0.403	ND
AD-18321	6.44	31.56*	0.001	0.033	ND	ND
AD-18322	54.21	100.46	ND	ND	ND	ND
AD-18323	6.37	28.71*	0.005	0.023	ND	ND
AD-18324	2.53	15.98*	0.002	0.006	0.005	0.014
AD-18325	2.52	11.96*	0.001	0.016	ND	ND
AD-18326	18.34	43.16*	0.025	0.186	ND	ND
AD-18327	18.28	13.90*	0.044	0.215	ND	ND
AD-18328	4.53	26.04*	0.003	0.004	0.006	0.006
AD-18329	96.93	131.54	ND	ND	ND	ND
AD-18330	11.80	45.18*	0.0004	0.010	0.020	ND
AD-18331	117.77	163.07	ND	ND	ND	ND
AD-18332	11.53	35.09*	0.001	0.076	0.065	ND
AD-18333	12.24	46.94*	0.001	0.115	0.075	ND
AD-18334	16.27	55.28*	0.0004	0.181	1.071	ND
AD-18335	53.52	112.80	ND	ND	ND	ND
AD-18336	6.39	33.00*	0.001	0.112	0.081	ND
AD-18337	51.77	105.33	ND	ND	ND	ND
AD-18338	48.21	102.86	ND	ND	ND	ND
AD-18339	6.48	26.56*	0.004	0.002	0.018	0.029
AD-18340	4.53	30.76*	0.002	0.002	ND	ND
AD-18341	31.27	100.41	ND	ND	ND	ND
AD-18342	7.60	42.89*	ND	0.016	0.076	ND
AD-18343	3.42	17.45*	ND	0.001	ND	ND
AD-18344	75.08	134.31	ND	ND	ND	ND
AD-18345	13.62	42.75*	0.002	0.013	ND	ND
AD-18346	59.25	121.10	ND	ND	ND	ND
AD-18347	91.23	139.54	ND	ND	ND	ND
AD-18348	89.95	159.29	ND	ND	ND	ND
AD-18349	108.01	144.96	ND	ND	ND	ND
AD-18350	123.65	125.87	ND	ND	ND	ND
AD-18351	108.36	104.02	ND	ND	ND	ND
AD-18352	87.82	128.72	ND	ND	ND	ND
AD-18353	14.40	65.77	0.012	0.027	ND	ND
AD-18354	99.27	123.53	ND	ND	ND	ND
AD-18355	135.04	150.88	ND	ND	ND	ND
AD-18356	100.76	178.96	ND	ND	ND	ND
AD-18357	125.30	162.85	ND	ND	ND	ND
AD-18358	103.15	136.01	ND	ND	ND	ND
AD-18359	34.74	140.48	ND	ND	ND	ND
AD-18360	103.86	146.86	ND	ND	ND	ND

듀플렉스 번호	대조군과 비교한 10nM에서의 단일 투여량 (%)		IC50 (nM)			
	HepG2		HepG2		Hep3B	
	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA
AD-18361	105.74	152.74	ND	ND	ND	ND
AD-18362	106.96	188.22	ND	ND	ND	ND
AD-18363	124.22	58.46	ND	ND	ND	ND
AD-18364	113.75	66.87	ND	ND	ND	ND
AD-18446	29.73	13.30	ND	ND	ND	ND
AD-18447	109.74	53.63	ND	ND	ND	ND
AD-18448	22.96	8.81	ND	ND	ND	ND
AD-18449	112.59	50.11	ND	ND	ND	ND
AD-18450	89.41	34.89	ND	ND	ND	ND
AD-18451	74.35	23.88	ND	ND	ND	ND
AD-18452	125.25	54.86	ND	ND	ND	ND
AD-18453	126.98	56.31	ND	ND	ND	ND
AD-18454	113.88	52.48	ND	ND	ND	ND
AD-18455	163.00	48.89	ND	ND	ND	ND
AD-18456	15.70	10.52	ND	ND	ND	ND
AD-18457	12.86	8.22	ND	ND	ND	ND
AD-18458	13.00	7.00	ND	ND	ND	ND
AD-18459	14.41	10.72	ND	ND	ND	ND
AD-18460	121.16	74.87	ND	ND	ND	ND
AD-18461	100.53	71.87	ND	ND	ND	ND
AD-18462	47.75	29.35	ND	ND	ND	ND
AD-18463	58.98	44.79	ND	ND	ND	ND

[0347]

[0348] 5개의 TTR-dsRNA(AD-18258, AD-18274, AD-18324, AD-18328, 및 AD-18339)에 대한 IC50을 확인하기 위해 사용된 투여량 반응 데이터를 하기 표 9에서 상세히 나타낸다. 모든 5개의 siRNA는 pM의 IC50을 가지는 것으로 측정되었다. 표 8에서 dsRNA에 대한 IC50 데이터는 하기 표 9에 나타낸 데이터의 요약이다.

표 9

5개의 TTR-dsRNA에 대한 투여량 반응 데이터

		대조군 AD-1955와 비교한 억제%												
듀플렉스 AD-18258		듀플렉스의 투여량 (nM)												
세포 유형	검출 방법	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (nM)
HepG2	qpcr	14.4	14.1	16.2	23.9	27.26	40.19	68.46	78.1	74.48	104.37	98.28	113.68	0.007
HepG2	bDNA	14.3	14.5	11.1	12.8	18.82	19.77	51.21	56.03	63.63	58.35	43.64	51.05	0.005
Hep3B	qPCR	11.9	8.62	12.4	16.4	28.35	30.49	58.36	54.57	81.26	89.43	81.85	101.87	0.004
Hep3B	bDNA	7.65	7.5	11.3	12.6	28.85	27.89	64.57	73.48	72.03	91.44	86.71	89.31	0.005

		대조군 AD-1955와 비교한 억제%												
듀플렉스 AD-18274		듀플렉스 투여량 (nM)												
세포 유형	검출 방법	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (nM)
HepG2	qPCR	6.68	8.45	11.7	24.2	42.08	49.89	56.95	62.99	64.47	54.92	67.39	72.67	0.009
HepG2	bDNA	27.5	69	25.2	34.2	73.03	103.4	121.57	97.31	154.93	156.7	Nd	152.25	0.176
Hep3B	qPCR	7.58	17	15.6	43.9	42.22	60.55	78.8	77.81	79.97	85.84	86.13	83.99	0.036
Hep3B	bDNA	3.77	4.92	7.51	15	35.21	51.66	72.45	70.12	78.31	77.52	90.72	83.01	0.012

		대조군 AD-1955와 비교한 억제%												
듀플렉스 AD-18324		듀플렉스의 투여량 (nM)												
세포 유형	검출 방법	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (nM)
HepG2	qPCR	2.07	2.27	2.74	6.36	8.18	15.23	28.82	52.79	90.86	94.72	116.07	98.97	0.002
HepG2	bDNA	14.5	7.88	11.8	15.9	17.2	46.44	40.4	91.86	0	95.57	0	52.15	0.006
Hep3B	qPCR	2.07	3.48	5.76	16.2	18.73	44.54	49.77	68.88	63.48	76.61	74.7	77.83	0.005
Hep3B	bDNA	3.48	3.8	5.15	15.2	30.84	55.36	74.75	99.39	88.89	110.83	96.55	110.26	0.014

		대조군 AD-1955와 비교한 억제%												
듀플렉스 AD-18328		듀플렉스의 투여량 (nM)												
세포 유형	검출 방법	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (nM)
HepG2	qPCR	5.85	3.97	3.32	5.62	8	16.75	55.01	39.76	122.41	102.37	114.02	124.09	0.003
HepG2	bDNA	12.3	10.7	10.7	11.9	20.06	25	69.52	57.29	112.28	98.14	142.26	148.92	0.004
Hep3B	qPCR	3.17	5.52	11.7	13.8	27.68	39.58	61.21	61.87	90.51	87.56	106.03	108.72	0.006
Hep3B	bDNA	3.08	3.66	4.19	7.25	21.05	22.1	73.74	63.19	105.55	96.27	105.97	96.46	0.006

		대조군 AD-1955와 비교한 억제%												
듀플렉스 AD-18339		듀플렉스의 투여량 (nM)												
세포 유형	검출 방법	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (nM)
HepG2	qPCR	6.27	7.28	Nd	11	15.25	38.69	38.78	71.7	84.09	62.2	75.61	85.46	0.004
HepG2	bDNA	15.1	8.14	5.13	6.89	12.17	32.14	42.98	64.01	60.76	79.95	81.97	95.43	0.002
Hep3B	qPCR	8.3	9.47	13.2	34.5	44.54	77.38	81.04	81.41	93.95	81.04	75.61	78.28	0.018
Hep3B	bDNA	10.5	9.43	11.7	27.1	44.88	72.32	79.88	79.6	87.46	96.53	95.13	89.88	0.029

[0349]

[0350] 설치류 특이적인 TTR-dsRNA(TTR siRNA)에 대한 단일 투여량 결과의 요약을 하기 표 10에서 나타낸다. 단일 투여량 결과는 설치류 특이적인 TTR siRNA를 10nM에서 형질전환한 후, 래트 H.4.II.E 세포내에서 검정한, 대조군에 대한 TTR mRNA %로 나타낸다. 이들 결과는, 일부 설치류 특이적인 TTR siRNA가 시험관내에서 내인성 래트 TTR mRNA를 억제하는데 효과적임을 나타낸다.

표 10

설치류 특이적인 TTR-dsRNA(TTR siRNA)의 시험관내 스크리닝의 단일 투여량 결과

듀플렉스 번호	10nM에서 대조군과 비교한 %	듀플렉스 번호	10nM에서 대조군과 비교한 %
AD-18529	19.83	AD-18542	6.3
AD-18530	44.49	AD-18543	16.46
AD-18531	6.01	AD-18544	17.55
AD-18532	24.06	AD-18545	3.53
AD-18533	37.78	AD-18546	2.75
AD-18534	8.19	AD-18547	7.01
AD-18535	10.18	AD-18548	5.02
AD-18536	16.13	AD-18549	1.61
AD-18537	15.88	AD-18550	9.58
AD-18538	19.93	AD-18551	7.74
AD-18539	49.24	AD-18552	3.74
AD-18540	2.99	AD-18553	50.39
AD-18541	1.32	AD-18554	111.06

[0351]

[0352] **실시예 3. TNF-α 및 IFN-α 분비의 유도를 위한 TTR siRNA의 시험관내 검정**

[0353] 면역자극에 대한 가능성을 평가하기 위하여, TTR siRNA를 TNF-α 및 IFN-α 분비의 유도에 대해 시험관내에서 검정하였다.

[0354] 사람 PBMC를 건강한 공여자로부터 수득한 새로이 수집한 백혈구 연층[구입처: 리서치 블러드 컴포넌츠, 인코포레이티드(Research Blood Components, Inc.), 매사추세츠주 보스톤 소재]으로부터 표준 피콜-하이파크 밀도 원심분리(standard Ficoll-Hypaque density centrifugation)에 의해 분리하였다. 새로이 분리한 세포($1x10^5$/웰/100μl)를 96-웰 플레이트에 종균하고 10% 열-불활성화된 태아 소 혈청 및 1% 항생제/항진균제(제조원: 인비트로겐)가 보충된 RPMI 1640 GlutaMax 배지(제조원: 인비트로겐) 중에서 배양하였다.

[0355] siRNA를 PBMC내로 DOTAP 형질감염 시약[제조원: 로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science)]을 사용하여 형질감염시켰다. DOTAP를 우선 Opti-MEM(제조원: 인비트로겐) 중에서 5분 동안 희석시킨 후 동 용적의 siRNA를 함유하는 Opti-MEM과 혼합하였다. siRNA/DOTAP 복합체를 제조업자의 지시에 의해 명시된 바와 같이 배양하고 후속적으로 PBMC(50μl/웰)에 가한 후 24시간 동안 배양하였다. 양성 및 음성 대조군 siRNA를 모든 검정에 포함시켰다. AD-5048을 양성 대조군 siRNA로서 사용하였다. AD-5048은 사람 아포지단백질 B를 표적화하는 서열에 상응하며(참조: Soutschek *et al.*, 2004), 당해 검정에서 IFN-α 및 TNF-α 둘 다의 분비를 유발하였다. 당해 검정에서 IFN-α 및 TNF-α 분비를 유발하지 않는 AD-1955를 음성 대조군 siRNA로 사용하였다. 모든 siRNA를 133 nM의 최종 농도에서 사용하였다. 형질감염 시약에 대한 RNA의 비는 DOTAP μg당 16.5 pmole이었다.

[0356] 사이토킨을 검출하고 IFN-α(BMS216INST) 및 TNF-α(BMS223INST)[둘다 벤더 메드시스템스(Bender MedSystems)(오스트리아 비엔나 소재)로부터 입수]에 대한 시판되는 ELISA를 사용하여 배양 상청액 중에서 정량하였다. TTR siRNA 사이토킨 유도를 양성 대조군 siRNA AD-5048에 대해 생산된 IFN-α 및 TNF-α의 %로서 나타낸다.

[0357] 다수의 TTR siRNA에 대한 IFN-α 및 TNF-α자극 결과는 도 1(4개 웰의 평균 ± SD)에 나타내고 하기 표 11(AD-5048과 비교한 %)에 나타낸다. 평가된 TTR siRNA 중 어느 것도 배양된 사람 PBMC에 의한 현저한 TNF-α 또는 IFN-α 분비를 유도하지 않았다.

표 11

TTR siRNA에 대한 IFN-α 및 TNF-α 자극 결과

듀플렉스 번호	IFN-α (AD-5048의 %)	TNF-α (AD-5048의 %)
AD-18246	0	4
AD-18258	0	0
AD-18259	0	0
AD-18261	0	0
AD-18263	0	0
AD-18271	0	0
AD-18274	2	1
AD-18275	0	0
AD-18276	0	0
AD-18277	0	0
AD-18285	0	0
AD-18290	0	0
AD-18291	0	0
AD-18292	0	0
AD-18293	0	0
AD-18298	0	0
AD-18299	0	0
AD-18320	0	0
AD-18321	0	0
AD-18323	0	0
AD-18324	0	0
AD-18325	0	0
AD-18326	0	0
AD-18327	0	0
AD-18328	0	0
AD-18330	0	0
AD-18332	1	0
AD-18333	0	1
AD-18334	0	1
AD-18336	1	0
AD-18339	0	0
AD-18340	0	0
AD-18342	0	0
AD-18343	0	0
AD-18345	0	0
AD-18353	0	0
AD-18448	0	0
AD-18456	0	0
AD-18457	0	0
AD-18458	0	0
AD-18459	0	0

[0358]

[0359] 5개의 리드(lead) TTR 표적화 dsRNA(TTR siRNA)를 사람 간세포 세포주 HepG2 및 Hep3B에서 pM 범위의 IC50을 기준으로, 및 면역자극 활성의 부재하에 선택하였다. 어떠한 미스매치도 없는 듀플렉스는 올리고와 mRNA 사이의 미스매치를 가진 듀플렉스보다 더 표적 전사체의 현저한 녹다운을 달성하는 것으로 여겨진다. 교차-종 독성 데이터의 해석을 보다 더 가능하게 하고 사람 환자에게 가장 광범위하게 적용시키기 위하여, 래트, 사이노몰거스 원숭이 및 사람으로부터의 이종상염색체 유전자에 있어 100% 동일성을 갖고 공지된 다형성을 지닌 영역을 표적화하지 않는 듀플렉스가 일반적으로 바람직하다. 5개의 리드 화합물을 간세포 세포주에서 pM 범위의 IC50, 면역자극 활성, 사람 TTR 전사체에 대한 특이성 및 듀플렉스에 의해 표적화된 mRNA의 영역내 공지된 다형성(돌연변이)의 부재를 기준으로 선택하였다. TTR의 경우에, 19개 염기 올리고는 사람, 래트 및 사이노몰거스 원숭이에서 완전한 동일성이 발견되지 않았다. 이들 데이터의 요약을 표 12에 나타내며, 당해 표는 듀플렉스 및 교차-종 반응성에 의해 표적화된 영역내 공지된 TTR 돌연변이에 있어서의 정보를 또한 포함한다.

표 12

5개의 가장 강력한 TTR dsRNA에 대한 데이터의 요약

듀플렉스 번호	IC50 (qPCR): nM HepG2	IC50 (bDNA): nM HepG2	IFNa/TNFa	커버되지 않은 돌연변이	교차-종 반응성
AD-18258	0.007	0.005	음성	없음 (비-암호화 영역)	시아노: 위치 14 A 내지 G에서 1개의 미스매치 래트: 임의의 위치에서 상동성 없음
AD-18274	0.009	0.176	음성	Lys70Asn; Val71Ala; Ile73Val; Asp74His	시아노: 미스매치 없음 래트: 임의의 위치에서 상동성 없음
AD-18324	0.002	0.006	음성	없음 (비-암호화 영역)	시아노: 미스매치 없음 래트: 임의의 위치에서 상동성 없음
AD-18328	0.003	0.004	음성	없음 (비-암호화 영역)	시아노: 미스매치 없음 래트: 7개의 미스매치
AD-18339	0.004	0.002	음성	없음 (비-암호화 영역)	없음

[0360]

[0361] **실시예 4. 유전자도입 마우스에서 LNP01-18324, LNP01-18328 및 LNP01-18246에 의한 간 TTR mRNA 및 혈장 TTR 단백질의 생체내 감소**

[0362] 2개의 TTR siRNA, AD-18324 및 AD-18328을 생체내 평가를 위해 선택하였다. 이들 듀플렉스는 간세포 세포주(예를 들면, HepG2)에서 시험관내 강력한 투여량-의존성 사일런싱을 나타내었다. 도 2a 및 도 2b는 AD-18324(도 2a) 또는 AD-18328(도 2b)에 의한 형질감염 후 HepG2 세포내에서 투여량 반응을 나타내며, 여기서, 투여량은 x-축에서 nM으로 나타내고 반응은 y-축에서 대조군과 비교하여 잔류하는 일부 TTR mRNA로서 나타낸다. HepG2 세포에서, AD-18324 및 AD-18328의 IC50은 각각 2 pM 및 3 pM인 것으로 측정되었다. 리드 dsRNA 후보물 둘다에 대한 TTR 표적 부위는, 문헌에서 보고된 돌연변이가 없는 영역내 TTR mRNA의 3' 미해독 영역내에 있다.

[0363] 2개의 리드 후보물의 각각의 쇄의 서열을 표로부터 하기에 재생한다. 쇄: s= 센스; as= 안티센스; 위치: 전사체 NM_000371.2 상에서 5' 염기의 위치.

듀플렉스 번호	쇄	올리고 번호	위치 *	서열 5′ → 3′	서열번호
AD-18324	s	A-32337	509	GGAuuucAuGuAAccAAGAdTdT	1001
AD-18324	as	A-32338	527	UCUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT	1002
AD-18328	s	A-32345	518	GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT	1009
AD-18328	as	A-32346	536	AUGGAAuACUCUUGGUuACdTdT	1010

[0364]

[0365] 또한, 설치류 교차-반응성 TTR dsRNA, AD-18246을 생체내에서 추가로 평가하기 위해 선택하였다. AD-18246은 개방 판독 프레임의 88번 위치에서 개시하는 서열을 표적화하며, 여기에는 문헌에 보고된 3개의 돌연변이가 존재한다. HepG2 세포에서 AD-18246에 대한 투여량 반응 곡선을 표 3에 나타낸다. AD-18246은 실질적으로 AD-18324 및 AD-18328보다 덜 강력하며; AD-18246의 IC50은 265 pM인 것으로 측정되었다.

[0366] AD-18324, AD-18328, 및 AD-18246을 LNP01로 제형화 후 유전자도입 마우스에게 투여하였다. 3 내지 5월령의 H129-mTTR-KO/iNOS-KO/hTTR 유전자도입 마우스(마우스 트랜스티레틴 녹-아웃/유도성 산화질소 신타제 녹-아웃/사람 트랜스티레틴 유전자도입)에게 200㎕의 LNP01-제형화된 트랜스티레틴-특이적인 siRNA (AD-18324, AD-18328, 또는 AD-18246), 비-포유동물 루시퍼라제 유전자(AD-1955)를 표적화하는 LNP01-제형화된 대조군 siRNA 또는 PBS를 꼬리 정맥을 통해 siRNA AD-18324 및 AD-18328의 경우 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 또는 6.0 mg/kg, siRNA AD-18246의 경우 3.0 mg/kg, 및 siRNA AD-1955의 경우 6.0 mg/kg의 농도에서 정맥내(IV) 투여하였다. LNP01은 ND98, 콜레스테롤, 및 PEG-세라미드 C16으로 구성된 리피도이드 제형이다.

[0367] 대략 40시간 후, 마우스를 200㎕의 케타민으로 마취한 후, 우측 이자 동맥을 꺼내어 방혈하였다. 백혈구를 분리하고 혈장을 분리하여 검정할 때까지 -80℃에 저장하였다. 간 조직을 수집하고, 급속 동결시키고 가공할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

[0368] 치료 효능을 (i) 투여 후 48시간째에 간에서 TTR mRNA의 측정, 및 (ii) 사전 채혈시 및 투여 후 48시간째에 혈장내 TTR 단백질의 측정으로 평가하였다. TTR 간 mRNA 수준을 측쇄 DNA 검정 - QuantiGene 2.0[제조원: 파노믹스(Panomics) 제품 번호: QS0011]을 이용하여 검정하였다. 요약하면, 마우스 간 시료를 분쇄하고 조직 용해물을 제조하였다. 간 용해 혼합물(20mg/ml의 최종 농도에 대해 1 용적의 용해 혼합물, 2 용적의 뉴클레아제가 없는 물 및 10㎕의 프로테이나제-K/ml의 혼합물)을 65℃에서 35분 동안 항온처리하였다. 이어서, 20㎕의 작업 프로브 세트(유전자 표적에 대해 TTR 프로브 및 내인성 대조군에 대해 GAPDH) 및 80㎕의 조직-용해물을 포획 플레이트에 가하였다. 포획 플레이트를 55℃±1℃(대략 16 내지 20시간)에서 항온처리하였다. 다음 날, 포획 플레이트를 1X 세척 완충액(뉴클레아제가 없는 물, 완충액 성분 1 및 세척 완충액 성분 2)으로 3회 세척한 후, 1분 동안 240g에서 원심분리하여 건조시켰다. 100㎕의 예비-증폭기 작업 시약을 포획 플레이트에 가하고, 이를 알루미늄 호일로 밀봉하여 1시간 동안 55℃±1℃에서 항온처리하였다. 1시간 항온처리한 후, 세척 단계를 반복한 후, 100㎕의 증폭기 작업 시약을 가하였다. 1시간 후, 세척 및 건조 단계를 반복하고, 100㎕의 표지 프로브를 가하였다. 포획 플레이트를 50℃±1℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 이후에, 플레이트를 1X 세척 완충액으로 세척하고, 건조시키고 100㎕의 기질을 포획 플레이트에 가하였다. 포획 플레이트를 5 내지 15분 항온처리한 후 스펙트라맥스 루미노미터를 사용하여 판독하였다. bDNA 데이터는 각각의 3개 시료로부터의 평균 배경을 감하고, 수득되는 3개의 GAPDH(대조군 프로브) 및 TTR(실험 프로브) 값을 평균을 낸 후, 비율: (실험 프로브 - 배경)/(대조군 프로브 - 배경)을 계산하였다.

[0369] TTR 혈장 수준을 시판되는 키트 "AssayMax Human Prealbumin ELISA Kit"[제조원: 어세이프로(AssayPro), 미주리주 세인트 찰스 소재, 제품 번호 EP3010-1]를 이용하여 제조업자의 안내에 따라 검정하였다. 요약하면, 마우스 혈장을 1X 혼합 희석물 중에 1:10,000으로 희석하고 예비-피복된 플레이트에 키트 표준물과 함께 가하고, 2시간 동안 실온에서 항온처리한 후 키트 세척 완충액으로 5회 세척하였다. 50 ㎕의 바이오티닐화된 예비알부민 항체를 각각의 웰에 가하고 1시간 동안 실온에서 항온처리한 후 세척 완충액으로 5X 세척하였다. 50㎕의 스트렙타비딘-퍼옥시다제 접합체를 각각의 웰에 가하고 플레이트를 실온에서 30분 동안 항온처리한 후 앞서 기술한 바와 같이 세척하였다. 반응을 50㎕/웰의 색소원 기질을 첨가하고 50㎕/웰의 정지 용액을 첨가함으로써 반응을 정지시키면서 실온에서 10분 동안 항온처리하여 진행시켰다. 450nm에서의 흡광도는 베르사맥스 마이크로플레이트 판독기(Versamax microplate reader)(제조원: 몰레큘러 디바이스, 캘리포니아주 서니베일 소재) 상에서 판독하고 데이터를 Softmax 4.6 소프트웨어 패키지(제조원: 몰레큘러 디바이스)를 사용하여 분석하였다.

[0370] LNP01-18324 및 LNP01-18328은 간 TTR mRNA(도 4a) 및 혈장 TTR 단백질(도 4b) 수준을 IV 일시 투여에 의해 투여량-의존적 방식으로 감소하는 것으로 밝혀졌다. LNP01-18328의 mRNA ED50은 약 1 mg/kg으로 측정된 반면, LNP01-18324의 ED50은 약 2 mg/kg인 것으로 측정되었다. 6 mg/kg에서 대조군, LNP01-1955는 PBS 그룹과 비교하여, 간 TTR mRNA 수준에 현저히 영향을 미치지 않았으므로, LNP01-18324 및 LNP01-18328의 효과는 특이적이었다. LNP01-18324 및 LNP01-18328은 PBS 그룹과 비교하여 혈장 TTR 단백질 수준을 TTR mRNA 수준에서와 유사한 효능으로 감소시켰다. 3 mg/kg에서, LNP01-18246은 간 TTR mRNA 수준을 3 mg/kg의 LNP01-18324 또는 LNP01-18328보다 훨씬 적은 수준으로 감소시켰다.

[0371] 이들 결과는, 정맥내 일시주사에 의해 투여된, LNP01-18324 및 LNP01-18328이 유전자도입 마우스 간에 의해 발현된 사람 TTR mRNA를 실질적으로 감소시키며, 이는 순환시 사람 TTR 단백질의 감소를 일으킴을 입증한다.

[0372] **실시예 5. SNALP-18324 및 SNALP-18328에 의한 비-사람 영장류 간에서 야생형 TTR mRNA의 생체내 감소**

[0373] 간 TTR mRNA 수준에 있어서 비-사람 영장류내 TTR siRNA AD-18324 및 AD-18328의 효능을 평가하기 위해서, siRNA를 SNALP로 제형화하고 15분 정맥내 주입으로 투여하였다. 사이노몰거스 원숭이[마카카 파스키쿨라리스(*Macaca fascicularis*)(2 내지 5 kg, 그룹당 3 마리)에게 SNALP-18324 (0.3, 1.0 또는 3.0 mg/kg), SNALP-18328(0.3, 1 또는 3 mg/kg), 또는 SNALP-1955(3 mg/kg, 비-포유동물 유전자 루시퍼라제를 표적화하는 음성 대조군 siRNA AD-1955 사용)를 15분 정맥내 주입으로 투여하였다. 투여 후 48시간째에, 원숭이를 나트륨 펜토바르비탈로 마취시키고 방혈하였다. TTR mRNA 측정을 위한 간 조직을 수집하고, 급속동결시키고 가공할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

[0374] 간에서의 TTR mRNA 수준을 통상의 설계된 측쇄 DNA 검정을 사용하고, QuantiGene1.0 기술을 이용하여 검정하였다. 요약하면, 원숭이 간 시료를 분쇄하고 조직 용해물을 제조하였다. 간 용해 혼합물(20mg/ml의 최종 농도에 대해 1 용적의 분해 화합물, 2 용적의 뉴클레아제가 없는 물, 및 10㎕의 프로테이나제-K/ml)을 65℃에서 35분 동안 항온처리하였다. 이후에, 20㎕의 작업 프로브 세트(유전자 표적의 경우 TTR 프로브 및 내인성 대조군의 경우 GAPDH) 및 80㎕의 조직-용해물을 포획 플레이트내로 가하였다. 포획 플레이트를 55℃±1℃(대략 16 내지

20시간)에서 항온처리하였다. 다음 날, 포획 플레이트를 1X 세척 완충액(뉴클레아제가 없는 물, 완충액 성분 1 및 세척 완충액 성분 2)으로 3회 세척한 후, 1분 동안 240g에서 원심분리하여 건조시켰다. 100㎕의 예비-증폭기 작업 시약을 포획 플레이트에 가하고, 이를 알루미늄 포일로 밀봉하고 1시간 동안 55℃±1℃에서 항온처리하였다. 1시간 항온처리한 후, 세척 단계를 반복한 후, 100㎕의 증폭기 작업 시약을 가하였다. 1시간 후, 세척 및 건조 단계를 반복하고, 100㎕의 표지 프로브를 가하였다. 포획 플레이트를 50℃±1℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 이후에, 플레이트를 1X 세척 완충액으로 세척하고 건조시킨 후, 100㎕의 기질을 포획 플레이트내로 가하였다. 포획 플레이트를 5 내지 15분 항온처리한 후 스펙트라맥스 루미노미터를 사용하여 판독하였다. bDNA 데이터는 (i) 3중 시료 각각으로부터의 평균 배경을 감하고, (ii) 수득되는 GAPDH(대조군 프로브) 및 TTR(실험 프로브) 값을 평균을 낸 후, (iii) 비율: (실험 프로브 - 배경)/(대조군 프로브 - 배경)를 취함으로써 분석하였다.

[0375] 결과는 도 5에 나타낸다. SNALP-18324 및 SNALP-18328은 음성 대조군 SNALP-1955와 비교하여, 간에서 TTR mRNA 수준을 투여량-의존적 방식으로 감소시켰다. SNALP-18328 및 SNALP-18324의 mRNA ED50은 각각 약 0.3 및 약 1 mg/kg인 것으로 측정되었다.

[0376] 이들 결과는, SNALP-18324 및 SNALP-18328이 정맥내 주입에 의해 투여되는 경우 비-사람 영장류 간에서 야생형 TTR mRNA를 억제하는데 효과적임을 입증한다.

[0377] **실시예 6. 유전자도입 마우스에서 SNALP-18328에 의한 돌연변이(V30M) TTR mRNA 및 단백질의 생체내 감소**

[0378] 간에서 돌연변이(V30M) TTR mRNA에 대한 TTR siRNA AD-18328 및 혈청에서 돌연변이(V30M) TTR 단백질의 효능을 평가하기 위하여, AD-18328을 SNALP로 제형화하여 정맥내 일시주사에 의해 V30M hTTR 유전자도입 마우스에 투여하였다. 8 내지 12주령 V30M hTTR 유전자도입 마우스(5마리 동물/그룹)에 200㎕의 SNALP-18328(0.03, 0.3 또는 3 mg/kg), SNALP-1955 (3 mg/kg, 비-포유동물 유전자 루시퍼라제를 표적화하는 음성 대조군 siRNA AD-1955 함유), 또는 PBS를 정맥내(IV) 투여하였다. 사용된 마우스는 무스 무스쿨루스(Mus musculus) 계통 H129-hTTR KO[공급원: 인스티튜트 오브 몰레큘러 앤드 셀룰러 바이올로지(Institute of Molecular and Cellular Biology), 포르투갈 포토 소재]이었다. 요약하면, hTTR H129 유전자도입 마우스를 H129 내인성 TTR KO 마우스와 교배하였다[널(null) 마우스 TTR 배경에서, H129-hTTR 유전자도입 마우스를 생성하기 위한 널 마우스(참조: Maeda, S., (2003), Use of genetically altered mice to study the role of serum amyloid P component in amyloid deposition. Amyloid Suppl. 1, 17-20.)].

[0379] 주사한 후 48시간 째에, 모든 5개의 처리 그룹내 동물에게 치사 투여량의 케타민/크실라진을 제공하였다. 혈청 시료를 수집하고 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 간 조직을 수집하고, 급속동결시키고 가공할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

[0380] TTR mRNA 정량은, 동결된 간 조직을 분말로 분쇄하여, 용해물을 제조하였다. GAPDH mRNA의 수준에 대한 TTR mRNA 수준을 용해물 중에서 측쇄 DNA 검정[제조원: 퀀티젠 리에이전트 시스템(QuantiGene Reagent System), 캘리포니아주 프레몬트 파노믹스 소재]을 사용하여 측정하였다. 요약하면, Quantigene 검정[제조원: 지노스펙트라(Genospectra)]을 사용하여 제조업자의 지시에 따라 조직 시료 용해물 중 mRNA 수준을 정량하였다. TTR mRNA의 평균 수준을 각각의 시료에 대해 GAPDH mRNA의 평균 수준에 대해 표준화하였다. 이후에, 표준화된 값의 그룹 평균을 PBS 처리된 그룹에 대한 평균값에 대해 추가로 표준화하여, TTR mRNA 발현의 상대 수준을 수득하였다.

[0381] TTR 단백질 정량을 위해, 혈청을 어세이프로(AssayPro)(미주리주 세인트 찰스 소재) 어세이맥스 프리알부민 ELISA 키트를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 검정하였다.

[0382] 결과를 mRNA 및 혈청 단백질 각각에 대해 도 6a 및 도 6b에 나타낸다. SNALP-18328 처리된 V30M hTTR 유전자도입 마우스는 PBS 대조군 그룹과 비교하여 간 TTR mRNA 수준에서 투여량-의존적 및 중요한 감소를 가졌으며, 3 mg/kg SNALP-18328에서 97% ($p < 0.001$)의 최대 감소, 및 약 0.15 mg/kg SNALP-18328에서 50% 감소 (ED50)에 도달하였다. 혈청 TTR 단백질은 또한 투여량-의존적 방식으로, 3 mg/kg의 SNALP-18328에서 TTR mRNA 수준에 있어서의 감소와 일치하게 99%($p < 0.01$)(예비-투여량 수준과 비교하여)의 혈청 TTR 단백질의 최대 감소로 억제하였다. 3 mg/kg에서 SNALP-1955는 PBS와 비교하여, TTR mRNA 또는 단백질 수준에 통계학적으로 중요한 효과를 가지지 않았다.

[0383] 이들 결과는, SNALP-18328이 정맥내 투여되는 경우 유전자도입 마우스 간에서 돌연변이 V30M TTR mRNA를 억제하는데 있어 활성이며, 이는 순환시 돌연변이 V30M TTR 단백질의 감소를 일으킴을 입증한다.

[0384] **실시예 7. 유전자도입 마우스에서 SNALP-18328에 의한 TTR mRNA 및 단백질 억제의 지속성**

[0385] SNALP-18328에 의한 TTR mRNA 단백질 억제의 지속성을 평가하기 위해서, AD-18328을 SNALP로 제형화하여 V30M hTTR 유전자도입 마우스에 정맥내 일시주사에 의해 투여하였다. 투여 후 다양한 시점에서, 간 TTR mRNA 수준 및 혈청 TTR 단백질 수준을 정량하였다. 8 내지 12주령의 V30M hTTR 유전자도입 마우스(4마리 동물/그룹)에게 200 ml의 SNALP-18328(1 mg/kg) 또는 SNALP-1955(1 mg/kg, 비-포유동물 유전자 루시퍼라제를 표적화하는 음성 대조군 siRNA AD-1955 함유)을 정맥(IV)내 투여하였다. 사용된 마우스는 무스 무스쿨루스 계통 H129-hTTR KO [공급원: 인스티튜트 오브 몰레큘러 앤드 셀룰러 바이올로지, 포르투갈 포르토 소재)이었다. 요약하면, hTTR H129 유전자도입 마우스를 H129 내인성 TTR KO 마우스[널 마우스 TTR 배경(참조: Maeda, S., (2003), Use of genetically altered mice to study the role of serum amyloid P component in amyloid deposition. Amyloid Suppl. 1, 17-20)에서, H129-hTTR 유전자도입 마우스를 생성하기 위한 널 마우스]와 교배하였다. 투여 후 3, 8, 15 또는 22일째에, 치료 그룹 둘다의 동물에게 치사 투여량의 케타민/크실라진을 제공하였다. 혈청 시료를 수집하고 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 간 조직을 수집하고, 급속동결시키고 가공할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

[0386] TTR mRNA 정량을 위해, 동결된 간 조직을 분말로 분쇄하고, 용해물을 제조하였다. GAPDH mRNA의 수준과 비교하여 TTR mRNA 수준을 용해물에서 측쇄 DNA 검정(공급원: 퀀티젠 리에이전트 시스템, 캘리포니아주 프레몬트 파노믹스 소재)을 사용함으로써 측정하였다. 요약하면, QuantiGene 검정(공급원: 제노스펙트라)를 사용하여 조직 시료 용해물내 mRNA 수준을 제조업자의 지시에 따라 정량하였다. TTR mRNA의 평균 수준을 각각의 시료에 대해 GAPDH mRNA의 평균 수준으로 표준화하였다. 이어서, 표준화된 값의 그룹 평균을 PBS 처리된 그룹에 대한 평균값에 대해 추가로 표준화하여, TTR mRNA 발현의 상대적인 수준을 수득하였다.

[0387] TTR 단백질 정량을 위해, 혈청을 어세이프로(미주리주 세인트 찰스 소재) 어세이맥스 프리알부민 ELISA 키트를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 검정하였다.

[0388] 결과를 간 mRNA 및 혈청 단백질 각각에 대해 도 7a 및 도 7b에 나타낸다. hTTR V30M 유전자도입 마우스에서 SNALP-18328의 단일 정맥내 일시 투여는 간에서 TTR mRNA 수준 및 혈청에서 TTR 단백질 수준의 장기간 억제를 일으켰다. 대조군 그룹(1mg/ml SNALP-1955)과 비교하여, 1mg/kg에서 SNALP-18328의 단일 정맥내 투여는 투여 후 3, 8, 15 및 22일째에 상대적인 TTR mRNA 수준을 각각 96% ($p < 0.001$), 90%($p < 0.001$), 82%($p < 0.001$) 및 73%($p < 0.001$)까지 상당히 감소시켰고, 연구 말기(투여 후 22일째)에 기본선 수준으로 회복되지 않았다. 단백질 수준은 또한 투여 후 3일째에 97%($p < 0.001$)(SNALP-1955와 비교하여)의 혈청 TTR의 최대 감소로 감소하였다. 투여 후 8, 15, 및 22일째에, TTR 단백질 수준은 SNALP-1955와 비교하여 각각 72%($p < 0.05$), 32%($p < 0.05$), 및 40%($p < 0.001$)까지 억제되었다.

[0389] 이들 결과는, SNALP-18328의 단일 정맥내 투여가 투여 후 22일째에 간 TTR mRNA 및 혈청 TTR 단백질 둘다에 있어서 상당한 감소와 함께, V30M hTTR 유전자도입 마우스에서 표적 간 mRNA 및 혈청 단백질 수준을 지속적으로 억제함을 입증한다.

[0390] **실시예 8. 비-사람 영장류에서 SNALP-18328에 의한 혈청 TTR 단백질 억제의 지속성**

[0391] SNALP-18328에 의한 혈청 TTR 단백질 억제의 지속성을 평가하기 위하여, AD-18328을 SNALP로 제형화하고 비-사람 영장류에게 정맥내 주사로 투여하였다. 투여 후 다양한 시점에서, 혈청 TTR 단백질 수준을 정량하였다.

[0392] 사이노몰거스 원숭이[마카카 파스키쿨라리스(*Macaca fascicularis*)](SNALP-18328 그룹의 경우 n= 5마리 동물/그룹 및 SNALP-1955 및 PBS 그룹의 경우 n = 3마리 동물/그룹)에게 SNALP-18328 (0.3, 1 또는 3 mg/kg), SNALP-1955 (3 mg/kg)의 15분 정맥내 주입을 비-포유동물 유전자 루시퍼라제를 표적화하는 음성 대조군 siRNA AD-1955, 또는 PBS와 함께 투여하였다. 투여 단계의 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 및 14일째에, 혈청 시료를 수집하여 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

[0393] 웨스턴 블롯 검정을 사용하여 혈청 시료중 TTR 단백질 수준을 평가하였다. 각각의 그룹으로부터의 혈청 시료를 혼주하고 램블리 시료 완충액(Laemmli sample buffer)(β-머캅토에탄올을 1:20 희석으로 가하였다)으로 1:1 희석하였다. 시료를 95℃에서 10분 동안 가열하였다. 12.5μl의 각각의 시료를 10 내지 20%의 크리테리온(Criterion)[제조원: 바이오라드(Biorad), 캘리포니아주 헤르쿨레스 소재] 제조 겔의 각각의 레인에서 로딩하고 SDS-PAGE에 의해 120V에서 1.5시간 동안 분리한 다음, 15V에서 1시간 동안 반-건조 시스템을 사용하여 니트로셀룰로즈 막에 이전하였다. 막을 밤새 4℃에서 1X PBS로 1:1 희석된 LiCOR[제조원: 링컨(Lincoln), 네바다주 소재] 차단 완충액 중에서 밤새 차단하였다. 블롯을 우선 제1 항체[염소 항-TTR(공급원: 산타 크루즈(Santa

Cruz), 캘리포니아주 산타 크루즈 소재]를 사용하여 LiCOR 차단 완충액/PBS 중에서 희석시킨 1:1000의 희석에서 로커(rocker) 상에서 1시간 동안 실온으로 프로브하였다. 블롯을 PBS + 0.2% 트윈 20(10분/세척)으로 4회 세척하였다. 형광성 표지된 제2 항체(항-염소 680nm, 공급원: 인비트로겐(캘리포니아주 칼스바드 소재)를 LiCOR 차단 완충액/PBS 중에 1:10,000의 희석에서 가하고 블롯을 1시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 항온처리 후, 블롯을 PBS + 0.2% 트윈 20으로 4회에 이어서 1X PBS로 1회 세척하였다. Li-COR의 오디세이 적외선 영상 시스템(Odyssey Infrared Imaging System)을 사용하여 단백질 밴드를 검출하였다. TTR 단량체는 15 kDa에서 이동한다.

[0394] 결과는 도 8에 나타낸다. 혈청 TTR 단백질 수준은 예비-투여량(0일째) 수준과 비교하여 1 또는 3 mg/kg의 SNALP-18328의 투여량-의존적인 감소를 나타내었다. SNALP-18328의 단일 정맥내 투여에 이은 억제 지속기간은 1 또는 3 mg/kg의 SNALP-18328 처리 후 적어도 14일이다.

[0395] 이들 결과는, SNALP-18328의 단일 정맥내 투여가 투여 후 14일째에 TTR 단백질의 현저한 감소와 함께, 비-사람 영장류(마카카 파스키쿨라리스)에서 순환시 TTR 단백질의 지속적인 억제를 일으킴을 입증한다.

[0396] **실시예 9: 유전자도입 마우스에서 SNALP-18328에 의한 말초 조직내 돌연변이 (V30M) TTR의 생체내 감소**

[0397] 말초 조직에서 TTR을 감소시키는데 있어서 SNALP-18328의 효능을 평가하기 위해서, hTTR V30M/HSF-1 녹-아웃 마우스를 TTR에 대한 면역조직화학 염색으로 평가하였다. 2월령 hTTR V30M/HSF-1 녹-아웃 마우스[참조: Maeda, S., (2003), Use of genetically altered mice to study the role of serum amyloid P component in amyloid deposition. *Amyloid* Suppl. 1, 17-20]에 3 mg/kg SNALP-18328(12마리의 동물), 3 mg/kg SNALP-1955(비-포유동물 유전자 루시퍼라제를 표적화하는 음성 대조군 siRNA AD-1955, 4마리 동물), 또는 PBS(4마리 동물)의 정맥내 일시주입을 총 4회의 투여량에 대해 매 2주에 1회씩 0, 14, 28, 및 42일째에 투여하였다. 다수의 말초 조직내 TTR 간 mRNA 수준 및 TTR-면역반응성을 56일째에 처음 투여 후 8주에 평가하였다.

[0398] 마우스를 1 mg/kg의 메데토미딘으로 마취시키고, 치사 투여량의 케타민을 제공하였다. 목적한 조직 및 기관을 수집하였다. 면역조직화학을 위해, 식도(E), 위(S), 장[회장(I1) 및 결장(I4)], 신경(N) 및 후근절(D)을 중성의 완충된 포르말린 중에 고정시키고 파라핀에 봉매(embedding)하였다. TTR 검출을 위해, 토끼 항-사람 TTR 1차 항체[1:1000, 제조원: 다코(DAKO), 덴마크 소재], 및 항-토끼 바이오틴-접합된 제2 항체[1:20, 제조원: 시그마(Sigma), 미국 소재]를 엑스트라비딘 표지(1:20, 제조원: 시그마, 미국 소재)에 의해 수행하여 TTR 단백질을 염색하였다. 반응물을 3-아미노-9-에틸 카박솔, AEC(제조원: 시그마, 미국 소재)로 발색시켰다. 면역조직화학 슬라이드의 반-정량적 분석을 기질 반응 색상에 의해 점유된 부위를 측정하고 이 값을 총 영상 부위에 대해 표준화하는 스키온 영상 콴트 프로그램(Scion image quant program)을 사용하여 수행하였다. 점유된 부위%의 평균 값을 상응하는 표준 편차와 함께 나타낸다. 각각의 동물 조직을 4개의 상이한 부위에서 평가하였다. 위 및 장의 부교감신경절내 사람 TTR의 존재를 토끼 항-사람 TTR(1:1000, 제조원: 다코, 덴마크 소재) 및 마우스 항-PGP9.5[1:40, 제조원: 세로텍(Serotec), 미국 소재]를 1차 항체로서; 및 각각 항-토끼 Alexa Fluor 488(제조원: 몰레큘러 프로브스, 영국 소재) 및 염소 항-마우스 Alexa Fluor 568(제조원: 몰레큘러 프로브스, 영국 소재)인 제2 항체를 사용하여 이중 면역형광성 염색으로 연구하였다. 슬라이드를 벡타쉴드(vectashield)[제조원: 벡터(Vector)] 위에 놓고 FITC 및 로다민용 여과기가 장착된 차이스 셀 관찰자 시스템 현미경(Zeiss Cell Observer System microscope)[제조원: 칼 차이스(Carl Zeiss), 독일 소재]에서 가시화하였다.

[0399] 결과는 도 9에 그래프로 표시한다. PBS 및 SNALP-1955 처리된 동물과 대조적으로, SNALP-18328 처리된 동물은 시험한 모든 조직[식도(E), 위(S), 장(회장(I1) 및 결장(I4)), 신경(N) 및 후근절(D)]에서 TTR-면역반응성이 상당히 감소되었다.

[0400] 이들 결과는, hTTR V30M/HSF-1 녹-아웃 마우스에 SNALP-18328 투여가 식도, 위, 장(회장 및 결장), 신경 및 후근절을 포함하는 말초 조직 및 기관에서 TTR 단백질을 상당히 감소시킴을 입증한다.

[0401] **실시예 10. XTC-SNALP-18328에 의한 비-사람 영장류 간에서 야생형 TTR mRNA의 생체내 감소**

[0402] 비-사람 영장류에서 siRNA의 전달을 위한 신규한 지질 나노입자 제형 XTC-SNALP의 효능을 평가하기 위하여, TTR siRNA AD-18328을 XTC-SNALP (XTC-SNALP-18328)로 제형화하고 15분 정맥내 주입에 의해 투여하고 간 TTR mRNA를 정량하였다. 사이노몰거스 원숭이(마카카 파스키쿨라리스)에게 XTC-SNALP-18328(0.03, 0.1, 0.3 또는 1 mg/kg) 또는 XTC-SNALP-1955(1 mg/kg, 비-포유동물 유전자 루시퍼라제를 표적화하는 음성 대조군 siRNA AD-1955 함유)의 15분 정맥내 주입을 투여하였다. 투여 후 48시간 때에, 원숭이를 나트륨 펜토바르키탈로 마취시키고 방혈하였다. TTR mRNA 측정을 위한 간 조직을 수집하고, 급속 동결시키고, 가공할 때까지 -80℃에서 저장

하였다. 간 조직에서 TTR mRNA 정량에 사용된 방법은 상기 실시예 5에 기술된 것과 유사하다.

[0403] 결과는 도 10에 나타낸다. XTC-SNALP-18328은 간에서 TTR mRNA 수준을, 음성 대조군 XTC-SNALP-1955와 비교하여, 투여량-의존적 방식으로 감소시켰다. mRNA ED50은 약 0.1 mg/kg XTC-SNALP-18328인 것으로 측정되었다.

[0404] 이들 결과는, XTC-SNALP-18328이 정맥내 주입으로 투여된 경우 비-사람 영장류 간에서 야생형 TTR mRNA를 억제하는데 효과적임을 입증한다.

[0405] **실시예 11: LNP09-18328 및 LNP11-18328에 의한 비-사람 영장류 간에서 야생형 TTR mRNA의 생체내 감소**

[0406] 비-사람 영장류에서 siRNA의 전달을 위한 2개의 신규한 지질 나노입자 제형, LNP09 및 LNP11의 효능을 평가하기 위하여, TTR siRNA AD-18328을 LNP09 (LNP09-18328) 또는 LNP11(LNP11-18328)로 제형화하고, 15분 정맥내 주입으로 투여하며, 간 TTR mRNA 및 혈청 TTR 단백질 수준을 검정하였다. 사이노몰거스 원숭이(마카카 파스키쿨라리스)에게 LNP09-18328(0.03, 0.1, 또는 0.3 mg/kg), LNP11-18328(0.03, 0.1, 또는 0.3 mg/kg), 또는 PBS를 15분 정맥내 주입으로 투여하였다. 간 생검 시료를 투여 후 48시간째에 수집하고 급속 동결하고 가공할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 혈청을 투여 전(사전 채혈) 및 투여 후 1, 2, 4, 7, 14, 21 및 28일째에 수집하고 가공할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 간 조직에서 TTR mRNA 정량 및 혈청 TTR 단백질 평가를 위해 사용된 방법은 상기 실시예 5 및 8에 기술된 것과 유사하였다.

[0407] 결과는 mRNA의 경우 도 11a에, 및 단백질의 경우 도 11b 및 도 11c에 나타낸다. LNP09-18328 및 LNP11-18328 처리된 동물은 간에서 TTR mRNA 수준의 투여량-의존적인 감소를 나타내었으며 PBS 대조군과 비교하여, 0.3 mg/kg에서 약 85%(LNP09-18328) 및 약 90%(LNP11-18328) mRNA의 최대 감소에 도달하였다. mRNA ED50은 LNP09-18328 및 LNP11-18328 둘다에 대해 약 0.02 mg/kg인 것으로 측정되었다. 투여 후 7일째에, 혈청 시료는 또한 PBS 대조군 수준과 비교하여, 0.1 및 0.3 mg/kg LNP09-18328 및 LNP11-18328에 대해 TTR 단백질의 투여량-의존적 감소를 나타내었다. 도 11c는 PBS 대조군 그룹과 비교하고 사전 채혈 시료와 비교할 때, 투여 후 적어도 28일에 걸쳐 지속되는 LNP09-18328의 TTR 단백질 수준에 있어 0.3mg/kg 투여량의 감소를 나타낸다.

[0408] 이들 결과는, 정맥내 주입으로 투여하는 경우, LNP09-18328 및 LNP11-18328이 비-사람 영장류 간에서 야행형 TTR mRNA 및 순환시 야생형 TTR 단백질을 억제하는데 효과적임을 입증한다. 또한, LN09-18328을 사용한 억제는 정맥내 주입에 이어 적어도 28일 동안 지속하는 지속성이 있다.

[0409] **실시예 12. TTR 타일드(tiled) 서열의 합성**

[0410] NM_000371.3의 628번 뉴클레오타이드에서 출발하는 사람 TTR 유전자를 표적화하는, AD-18328의 표적 영역 근처의 TTR 유전자를 표적화한 TTR 듀플렉스["타일드 듀플렉스(tiled duplex)"]의 세트를 설계하였다.

[0411] 하기 실시예에서, 전사체 상의 siRNA의 5' 염기의 위치를 나타내는 번호매김은 NM_000371.3(도 12; 서열번호 1331)을 기초로 한다. 상기 나타낸 실시예에서, 사람 siRNA를 표적화하는 siRNA에 대한 번호매김은 NM_000371.2(도 13a)을 기초로 하였다. NM_000371.3은 도 14에 나타낸 바와 같이, NM_000371.2와 비교하여 5' UTR의 서열을 110개 염기까지 연장한다. 따라서, 예로서, AD-18328의 출발 위치는 NM_000371.3에서 628번 및 NM_000371.2에서 518번이다(도 14).

[0412] TTR 타일드 서열을 머메이드(MerMade) 192 합성기 상에서 1μmol 규모로 합성하였다. 목록의 모든 서열에 대해, '엔도라이트(endolight)' 화학을 하기 상세한 바와 같이 적용하였다.

[0413] ● 센스 쇄내 모든 피리미딘(사이토신 및 우리딘)은 2'-O-메틸 염기(2' O-메틸 C 및 2'-O-메틸 U)를 함유하였다.

[0414] ● 안티센스 쇄에서, 리보 A 뉴클레오사이드에 (5' 위치를 향해) 인접한 피리미딘을 이들의 상응하는 2-O-메틸 뉴클레오사이드로 대체하였다.

[0415] ● 센스 및 안티센스 서열 둘다의 3' 말단에서 2개의 염기 dTdT 연장부를 도입하였다.

[0416] ● 서열 파일을 텍스트 파일로 변환시켜 이것이 머메이드 192 합성 소프트웨어에서의 로딩에 적합하도록 하였다.

[0417] 합성, 절단 및 탈보호:

[0418] TTR 서열의 합성은 포스포르아미다이트 화학을 사용하는 고체 지지된 올리고뉴클레오타이드 합성을 사용하였다. 서열의 합성은 96 웰 플레이트에서 1μm 규모로 수행하였다. 아미다이트 용액을 0.1M 농도로 제조하고 에틸 티

오 테트라졸(아세토니트릴 중 0.6M)을 활성화제로 사용하였다. 합성된 서열을 절단하고 96웰 플레이트에서 제1 단계에서 메틸아민을 사용하고 제2 단계에서 플루오라이드 시약을 사용하여 탈보호하였다. 조 서열을 아세톤:에탄올(80:20) 혼합물을 사용하여 침전시키고 펠릿을 0.2M 아세트산나트륨 완충액 중에 재현탁시켰다. 각각의 서열로부터의 시료를 LC-MS로 분석하여 동일성을 확인하고 UV로 정량을 분석하며, 선택된 시료 세트를 IEX 크로마토그래피하여 순도를 측정하였다.

[0419] 정제 및 탈염:

[0420] TTR 타일드 서열을 소스(Source) 15Q 컬럼을 사용하는 AKTA 익스플로러 정제 시스템상에서 정제하였다. 65℃의 컬럼 온도를 정제 동안 유지하였다. 시료 주사 및 수집은 96 웰(1.8mL-깊이 웰) 플레이트에서 수행하였다. 완전한 길이의 서열에 상응하는 단일 피크를 용출물 중에 수집하였다. 정제된 서열을 AKTA 정제기를 사용하여 세파덱스 G25 컬럼상에서 탈염시켰다. 탈염된 TTR 서열을 농도(A260에서 UV 측정에 의해) 및 순도(이온 교환 HPLC에 의해)에 대해 분석하였다. 이후에, 일본쇄를 어닐링을 위해 제출하였다.

[0421] TTR 일본쇄 및 듀플렉스:

[0422] TTR 타일드 듀플렉스 및 상응하는 일본쇄(센스 및 안티센스)의 상세한 목록은 하기 표에 나타낸다(표 13).

표 13

TTR 타일드 듀플렉스 및 상응하는 일본쇄

쇄: s= 센스; as= 안티센스; 위치: 전사체(NM_000371.3, 서열번호 1331) 상의 5' 염기의 위치

듀플렉스 번호	위치	올리고 번호	쇄	서열(5' → 3')	서열번호
AD-18323	618	A-32335	S	GGGAuuucAuGuAAccAAGdTdT	1332
		A-32336	AS	CUUGGUuAcAUGAAAUCCCdTdT	1333
AD-18324	619	A-32337	S	GGAuuucAuGuAAccAAGAdTdT	1334
		A-32338	AS	UCUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT	1335
AD-23000	620	A-42927	S	GAuuucAuGuAAccAAGAGdTdT	1336
		A-42928	AS	CUCUUGGUuAcAUGAAAUCdTdT	1337
AD-23001	621	A-42929	S	AuuucAuGuAAccAAGAGudTdT	1338
		A-42930	AS	ACUCUUGGUuAcAUGAAAUdTdT	1339
AD-23002	622	A-42931	S	uuucAuGuAAccAAGAGuAdTdT	1340
		A-42932	AS	uACUCUUGGUuAcAUGAAAdTdT	1341
AD-23003	623	A-42933	S	uucAuGuAAccAAGAGuAudTdT	1342
		A-42934	AS	AuACUCUUGGUuAcAUGAAdTdT	1343
AD-18325	624	A-32339	S	ucAuGuAAccAAGAGuAuudTdT	1344
		A-32340	AS	AAuACUCUUGGUuAcAUGAdTdT	1345
AD-23004	625	A-42935	S	cAuGuAAccAAGAGuAuucdTdT	1346
		A-42936	AS	GAAuACUCUUGGUuAcAUGdTdT	1347
AD-18326	626	A-32341	S	AuGuAAccAAGAGuAuuccdTdT	1348
		A-32342	AS	GGAAuACUCUUGGUuAcAUdTdT	1349
AD-18327	627	A-32343	S	uGuAAccAAGAGuAuuccAdTdT	1350
		A-32344	AS	UGGAAuACUCUUGGUuAcAdTdT	1351
AD-23005	628	A-42937	S	uAAccAAGAGuAuuccAuudTdT	1352
		A-42938	AS	AAUGGAAuACUCUUGGUuAdTdT	1353
AD-23006	629	A-42939	S	AAccAAGAGuAuuccAuuudTdT	1354
		A-42940	AS	AAAUGGAAuACUCUUGGUUdTdT	1355
AD-23007	631	A-42941	S	AccAAGAGuAuuccAuuuudTdT	1356
		A-42942	AS	AAAAUGGAAuACUCUUGGUdTdT	1357
AD-23008	632	A-42943	S	ccAAGAGuAuuccAuuuuudTdT	1358
		A-42944	AS	AAAAAUGGAAuACUCUUGGdTdT	1359
AD-23009	633	A-42945	S	cAAGAGuAuuccAuuuuuAdTdT	1360
		A-42946	AS	uAAAAAUGGAAuACUCUUGdTdT	1361
AD-23010	634	A-42947	S	AAGAGuAuuccAuuuuuAcdTdT	1362
		A-42948	AS	GuAAAAAUGGAAuACUCUUdTdT	1363
AD-23011	635	A-42949	S	AGAGuAuuccAuuuuuAcudTdT	1364
		A-42950	AS	AGuAAAAAUGGAAuACUCUdTdT	1365
AD-23012	636	A-42951	S	GAGuAuuccAuuuuuAcuAdTdT	1366
		A-42952	AS	uAGuAAAAAUGGAAuACUCdTdT	1367
AD-23013	637	A-42953	S	AGuAuuccAuuuuuAcuAAdTdT	1368
		A-42954	AS	UuAGuAAAAAUGGAAuACUdTdT	1369
AD-23014	638	A-42955	S	GuAuuccAuuuuuAcuAAAdTdT	1370
		A-42956	AS	UUuAGuAAAAAUGGAAuACdTdT	1371
AD-23015	639	A-42957	S	uAuuccAuuuuuAcuAAAGdTdT	1372
		A-42958	AS	CUUuAGuAAAAAUGGAAuAdTdT	1373
AD-23016	640	A-42959	S	AuuccAuuuuuAcuAAAGcdTdT	1374
		A-42960	AS	GCUUuAGuAAAAAUGGAAUdTdT	1375

[0423]

듀플렉스 번호	위치	올리고 번호	쇄	서열(5' → 3')	서열번호
AD-23017	641	A-42961	S	uuccAuuuuuAcuAAAGcAdTdT	1376
		A-42962	AS	UGCUUuAGuAAAAAUGGAAdTdT	1377
AD-23018	642	A-42963	S	uccAuuuuuAcuAAAGcAGdTdT	1378
		A-42964	AS	CUGCUUuAGuAAAAAUGGAdTdT	1379
AD-23019	643	A-42965	S	ccAuuuuuAcuAAAGcAGudTdT	1380
		A-42966	AS	ACUGCUUuAGuAAAAAUGGdTdT	1381
AD-23020	644	A-42967	S	cAuuuuuAcuAAAGcAGuGdTdT	1382
		A-42968	AS	cACUGCUUuAGuAAAAAUGdTdT	1383
AD-23021	645	A-42969	S	AuuuuuAcuAAAGcAGuGudTdT	1384
		A-42970	AS	AcACUGCUUuAGuAAAAAUdTdT	1385
AD-23022	646	A-42971	S	uuuuuAcuAAAGcAGuGuudTdT	1386
		A-42972	AS	AAcACUGCUUuAGuAAAAAdTdT	1387
AD-23023	647	A-42973	S	uuuuAcuAAAGcAGuGuuudTdT	1388
		A-42974	AS	AAAcACUGCUUuAGuAAAAdTdT	1389
AD-23024	648	A-42975	S	uuuAcuAAAGcAGuGuuuudTdT	1390
		A-42976	AS	AAAAcACUGCUUuAGuAAAdTdT	1391
AD-23025	649	A-42977	S	uuAcuAAAGcAGuGuuuucdTdT	1392
		A-42978	AS	GAAAAcACUGCUUuAGuAAdTdT	1393
AD-23026	650	A-42979	S	uAcuAAAGcAGuGuuuucAdTdT	1394
		A-42980	AS	UGAAAAcACUGCUUuAGuAdTdT	1395
AD-23027	651	A-42981	S	AcuAAAGcAGuGuuuucAcdTdT	1396
		A-42982	AS	GUGAAAAcACUGCUUuAGUdTdT	1397
AD-23028	652	A-42983	S	cuAAAGcAGuGuuuucAccdTdT	1398
		A-42984	AS	GGUGAAAAcACUGCUUuAGdTdT	1399
AD-18330	653	A-32349	S	uAAAGcAGuGuuuucAccudTdT	1400
		A-32350	AS	AGGUGAAAAcACUGCUUuAdTdT	1401
AD-23029	654	A-42985	S	AAAGcAGuGuuuucAccucdTdT	1402
		A-42986	AS	GAGGUGAAAAcACUGCUUUdTdT	1403
AD-23030	655	A-42987	S	AAGcAGuGuuuucAccucAdTdT	1404
		A-42988	AS	UGAGGUGAAAAcACUGCUUdTdT	1405
AD-23031	656	A-42989	S	AGcAGuGuuuucAccucAudTdT	1406
		A-42990	AS	AUGAGGUGAAAAcACUGCUdTdT	1407
AD-18328	628	A-32345	S	GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT	1408
		A-32346	AS	AUGGAAuACUCUUGGUuACdTdT	1409

[0424]

[0425] **실시예 13. TTR 타일드 siRNA의 시험관내 스크리닝**

[0426] 타일드 TTR 듀플렉스를 실시간 PCR 검정을 사용하여 내인성 TTR 발현의 억제에 대해 Hep3B 세포에서 분석하였다.

[0427] 세포 배양 및 형질감염: Hep3B 세포(ATCC, 버지니아주 마나사스 소재)를 37℃에서 5% CO_2의 대기 중에서 10% FBS, 스트렙토마이신 및 글루타민(ATCC)이 보충된 이글스 최소 필수 배지(Eagle's Minimum Essential Medium: EMEM, ATCC) 중에서 컨플루언스 근처까지 성장시킨 후 트립신처리하여 플레이트로부터 방출시켰다. 역 형질감염은 5μl의 Opti-MEM을 96-웰 플레이트의 개개 웰 중 5μl의 각각의 siRNA에 가하여 수행하였다. 여기에 10μl의 Opti-MEM 및 0.2μl의 리포펙타민 RNAiMax를 웰(제조원: 인비트로겐, 캘리포니아주 칼스바드 소재, 제품 번호: 13778-150)당으로 가하고 혼합물을 실온에서 15분 동안 항온처리하였다. 위에서 기술한 바와 같으나 2.0 x10^4 Hep3B 세포를 함유하는 항생제가 함유되지 않은 80μl의 완전 성장 배지를 이후에 가하였다. 세포를 24시간 동안 항온처리한 후 RNA 정제하였다. 실험을 0.1 또는 10nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였다.

[0428] MagMAX-96 총 RNA 분리 키트(제조원: 어플라이드 바이오시스템스, 캘리포니아주 포스터 시티 소재, 부품 번호: AM1830)를 사용한 총 RNA 분리: 세포를 수거하여 140μl의 용해/결합 용액 중에 용해한 후 1분 동안 850rpm에서 에펜도르프 열혼합기(Eppendorf Thermomixer)(혼합 속도는 과정 전체에서 동일하였다)를 사용하여 혼합하였다. 20μl의 자기 비드 및 용해/결합 증진제 혼합물을 세포-용해물에 가하고 5분 동안 혼합하였다. 자기 비드를 자기 스탠드를 사용하여 포획하고 상청액을 비드를 교란하지 않으면서 제거하였다. 상청액을 제거한 후, 자기 비드를 세척 용액 1(이소프로판올 첨가됨)로 세척하고 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고 상청액을 제거하였다. 이후에, 비드를 150μl의 세척 용액 2(에탄올 첨가됨)로 세척하고, 포획하고 상청액을 제거하였다. 이후에, 50μl의 DNase 혼합물[맥맥스 터보 DNase 완충액(MagMax turbo DNase Buffer) 및 터보 DNase(Turbo DNase)]를 비드에 가하고 이들을 10분 내지 15분 동안 혼합하였다. 혼합한 후, 100μl의 RNA 재결합 용액을 가하고 3분 동안 혼합하였다. 상청액을 제거하고 자기 비드를 150μl의 세척 용액 2로 다시 세척하고 1분 동안 혼합하고 상청액을 완전히 제거하였다. 자기 비드를 2분 동안 혼합하여 건조시킨 후 RNA를 50μl의 물로 용출

시켰다.

[0429] ABI 고 용량 cDNA 역 전사 키트(High capacity cDNA reverse transcription kit)(제조원: 어플라이드 바이오시스템스, 캘리포니아주 포스터 시티 소재, 제품번호 4368813)를 사용한 cDNA 합성: 반응물 당 2μl의 10X 완충액, 0.8μl의 25X dNTP, 2μl의 무작위적인 프라이머, 1μl의 역전사효소, 1μl의 RNase 억제제 및 3.2μl의 H_2O의 마스터 혼합물을 10μl의 총 RNA에 가하였다. cDNA를 바이오-라드(Bio-Rad) C-1000 또는 S-1000 열 순환기[제조원: 헤르쿨스(Hercules), 캘리포니아주 소재]를 사용하여 다음 단계를 통해 생성시켰다: 25℃에서 10분, 37℃에서 120분, 85℃에서 5초, 4℃에서 유지.

[0430] 실시간 PCR: 2μl의 cDNA를 웰당 0.5μl의 GAPDH 태크만 프로브(제조원: 어플라이드 바이오시스템스 제품번호 4326317E), 0.5μl의 TTR 태그만 프로브(제조원: 어플라이드 바이오시스템스 제품번호 HS00174914 M1) 및 10μl의 로슈 프로브 마스터 믹스(Roche Probes Master Mix)[제조원: 로슈(Roche) 제품 번호 04887301001]를 함유하는 마스터 혼합물에 라이트사이클러(LightCycler) 480 384 웰 플레이트(로슈 제품 번호 0472974001)에서 가하였다. 실시간 PCR을 라이트사이클러 480 실시간 PCR 기계(제조원: 로슈)에서 수행하였다. 각각의 듀플렉스를 2개의 독립된 형질감염에서 시험하고 각각의 형질감염을 2회 검정하였다.

[0431] 실시간 데이터를 △△Ct 방법을 사용하여 분석하였다. 각각의 시료를 GAPDH 발현에 대해 표준화하고 녹다운을 비-표적화된 듀플렉스 AD-1955로 형질감염시킨 세포에 대해 평가하였다. 표 14는 siRNA를 사용한 TTR의 녹다운을 나타낸다. 데이터는 AD-1955로 표적화시킨 세포에 대해 잔류하는 전령의 비율로 나타낸다.

[0432] AD-18328의 표적 근처의 TTR을 표적화하는, 많지만 전부는 아닌 타일드 TTR-dsRNA는 0.1nM에서 Hep3B 세포내로 형질감염되는 경우, TTR mRNA를 적어도 70%까지 감소시켰다.

표 14

AD-18328의 표적 근처의 TTR을 표적화하는 타일드 dsRNA에 의한 TTR의 억제

듀플렉스 번호	0.1nM에서 잔류하는 메세지 %	0.1nM에서 SD %	10nM에서 잔류하는 메세지 %	10nM에서 SD %
AD-18323	6.7	1.90	1.7	0.02
AD-18324	1.8	0.58	0.9	0.10
AD-23000	5.5	0.93	2.1	0.87
AD-23001	15.2	4.89	4.9	1.74
AD-23002	3.1	1.12	1.4	0.55
AD-23003	17.3	3.13	1.7	0.06
AD-18325	1.5	0.27	1.4	0.66
AD-23004	9.0	0.15	10.5	0.96
AD-18326	22.0	1.85	7.6	0.78
AD-18327	11.6	2.64	9.6	1.67
AD-18328	1.1	0.70	0.6	0.16
AD-23005	0.8	0.31	0.6	0.21
AD-23006	1.5	0.46	1.2	0.43
AD-23007	2.4	0.91	1.9	0.46
AD-23008	0.6	0.10	0.8	0.26
AD-23009	1.0	0.13	0.9	0.22
AD-23010	60.1	15.66	66.2	22.71
AD-23011	56.5	16.99	53.6	4.70
AD-23012	7.7	2.36	7.7	3.25
AD-23013	7.0	0.64	8.0	1.06
AD-23014	0.7	0.01	0.6	0.10
AD-23015	15.4	0.25	16.5	7.07
AD-23016	27.1	0.37	6.7	1.80
AD-23017	4.5	1.26	1.4	0.40
AD-23018	44.6	9.45	7.5	1.09
AD-23019	2.2	0.68	0.8	0.10
AD-23020	52.7	6.45	29.7	1.17
AD-23021	95.4	16.16	45.0	3.00
AD-23022	70.1	3.01	60.8	12.11
AD-23023	2.7	1.12	1.8	0.07
AD-23024	1.7	0.30	1.8	0.33
AD-23025	64.2	13.21	10.5	1.34
AD-23026	1.9	0.15	1.9	0.78
AD-23027	2.5	0.21	1.6	0.49
AD-23028	6.7	4.41	1.2	0.50
AD-18330	6.0	0.56	5.7	1.15
AD-23029	4.5	0.47	1.6	0.10
AD-23030	3.9	0.25	3.3	0.84
AD-23031	3.4	0.78	1.7	0.02

[0433]

[0434] **실시예 14. 스프라그-다울리 래트에서 SNALP-18534의 단일 정맥내 투여의 효능에 있어서 주입 지속성의 평가**

[0435] 목적

[0436] 당해 실시예의 목적은 스프라그-다울리 래트의 간 TTR mRNA 수준에서 SNALP-18534의 단일 정맥내 주입의 효능에 있어서의 주입 지속성의 효과를 평가하기 위한 것이다.

표 15

[0437] 사용된 약어 및 정의

SNALP-18534	SNALP로 제형화된 설치류 트랜스티레틴 특이적인 siRNA
SNALP-1955	SNALP로 제형화된 비-포유동물 루시퍼라제 특이적인 siRNA

[0438] AD-18534의 센스 및 안티센스 쇄의 서열을 상기 표로부터 하기에 다시 나타낸다:

[0439]

쇄	올리고 번호	위치	서열 5′ → 3′	서열번호
s	A-32755	532	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	1289
as	A-32756	550	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT	1290

[0440] 연구 재료

[0441] 시험 제품(들)

[0442] SNALP-18534는 표적 조직으로 전달하기 위한 안정한 핵산 지질 입자(SNALP)로 제형화된 설치류 TTR mRNA(AD-18534)를 표적화하는 siRNA로 구성된다. SNALP 제형(지질 입자)는 신규 아미노지질(DLinDMA), 페길화된 지질(mPEG2000-C-DMA), 중성 지질(DPPC) 및 콜레스테롤로 이루어져 있다. SNALP 제형에서 지질:핵산의 비는 대략 5.8:1(w:w)이다. SNALP-1955는 비-포유동물 루시퍼라제 mRNA를 표적화하는 siRNA를 함유하며, SNALP-18534와 동일한 지질 입자와 함께 제형화되고, 비-약리학적 활성 대조군으로서 제공된다. 투여량 수준은 siRNA 성분의 중량을 기준으로 mg/kg으로 표현된다.

[0443] 연구 설계 및 과정

[0444] 동물 및 시험 제품 투여:

[0445] 연구는 스프라그-다울리 래트(4마리의 수컷/그룹)의 9개 그룹을 포함한다. 동물에게 연구 전에 적어도 2일간 순응 기간을 갖도록 하며 모든 동물은 투여 개시시에 7주령이었다. 투여되는 투여량은 1일째에 투여 전 수집된 체중 데이터를 근거로 계산하였다. 시험 및 대조군 제품을 1회 15분, 1시간, 2시간 또는 3시간 정맥내 주입으로 꼬리 정맥을 통해 27G 테루모 버터플라이 바늘(Terumo butterfly needle)을 통해 박스터(Baxter) AS40A 주사기 펌프에 연결된 박스터 주사 부위 사이막(Baxter Injuction Site septum)으로 밀봉된 24G¾" 캐뉼라를 사용하여 투여하였다. 투여량 용적은 3 ml/kg이고, 주입 속도는 12 ml/kg/시간이며, 동물은 투여동안 우리 안에서 자유로이 이동하도록 하였다. 래트를 9개 처리 그룹으로 나누고 표 16에 나타낸 바와 같이 SNALP-18534, SNALP-1955, 또는 PBS의 단일 정맥내 주입을 투여하였다:

표 16

시험 동물 용량 그룹

[0446]

그룹	N	시험 제품	주입 기간	투여량
A	4	PBS	15분	---
B	4	PBS	3시간	---
C	4	SNALP -1955	1시간	1 mg/kg
D	4	SNALP -1955	2시간	1 mg/kg
E	4	SNALP -1955	3시간	1 mg/kg
F	4	SNALP-18534	15분	1 mg/kg
G	4	SNALP-18534	1시간	1 mg/kg
H	4	SNALP-18534	2시간	1 mg/kg
I	4	SNALP-18534	3시간	1 mg/kg

[0447] 조직 수집 및 RNA 분리:

[0448] 0일째에, 동물을 이소플루오란 흡입으로 마취시키고 투여전 혈액 시료를 혈청 분리기 관에 레트로-오비탈 채혈(retro-orbital bleed)에 의해 수집하였다. 혈액 시료가 실온에서 대략 30분 동안 응고되도록 한 후 4℃에서 원심분리하였다. 이후에, 혈청 시료를 분석을 수행할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 3일째에, 모든 9개 처리 그룹의 동물에게 치사 투여량의 케타민/크실라진을 제공하였다. 혈액을 꼬리 상대정맥을 통해 혈청 분리 관에 수집한 후 실온에서 대략 30분 동안 응고되도록 한 후 4℃에서 원심분리하였다. 혈청 시료를 분석을 수행할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 간 조직을 수거하고 드라이아이스 상에서 급속 동결시켰다. 동결된 간 조직을 분쇄하고 조직 용해물을 간 mRNA 정량을 위해 제조하였다.

[0449] TTR mRNA 정량:

[0450] GAPDH mRNA의 수준에 대한 TTR mRNA 수준을 용해물 중에서 측쇄 DNA 검정[공급원: 퀀티젠 리에이전트 시스템(QuantiGene Reagent System), 캘리포니아주 프레몬트, 파노믹스 소재]을 사용하여 측정하였다. 요약하면, QuantiGene 검정(공급원: 제노스펙트라)을 사용하여 조직 시료 용해물 중에서 mRNA 수준을 제조업자의 지시에 따라 정량하였다. TTR mRNA의 평균 수준을 각각의 시료에 대해 GAPDH mRNA의 평균 수준으로 표준화하였다.

[0451] TTR mRNA 발현의 상대적인 수준을 수득하기 위해, 이후에, 15분, 1시간 및 2시간 주입 기간을 가진 SNALP-1955 및 SNALP-18534 처리 그룹에 대한 그룹 평균 값을 15분 주입으로 PBS 처리된 그룹에 대한 평균 값에 대해 표준화한 반면, 이후에, 3시간 주입 기간으로 SNALP-1955 및 SNALP-18534 처리된 그룹에 대한 그룹 평균 값을 3시간 주입 기간으로 PBS 처리한 그룹에 대한 평균 값에 대해 표준화하였다.

[0452] 결과

[0453] 도 16에 나타낸 바와 같이, 15분 내지 3시간의 상이한 주입 기간을 사용한 1 mg/kg의 SNALP-18534의 단일 정맥내 주입은 투여 후 2일째 측정한 간 TTR mRNA 수준의 상당한 억제를 일으켰다. 1 mg/kg의 SNALP-18534의 단일 정맥내 주입은 또한 SNALP-1955 대조군과 비교하여, 단일 15분 정맥내 주입 후 29일에 걸쳐 지속적인 TTR 하향 조절을 나타내었다(데이터는 나타내지 않음). PBS-처리된 그룹과 비교하여, 1mg/kg에서 SNALP-18534의 단일 15분, 1시간, 2시간 또는 3시간 정맥내 주입은 상대적인 TTR mRNA 발현 수준을 각각 94%($p<0.001$), 94%($p < 0.001$), 92%($p < 0.001$) 및 93%($p < 0.001$)까지 상당히 감소시켰다. SNALP-18534 활성의 특이성은 동일한 투여량 수준에서 1시간, 2시간, 또는 3시간 정맥내 주입을 통한 SNALP-1955 투여에 의해 상당한 표적 억제의 결여로 입증된다.

[0454] 결론

[0455] 당해 연구는, 15분 내지 3시간 이하의 주입 기간의 변화가, 간내 TTR mRNA 수준의 감소에 의해 평가한 바에 의하면, 래트에서 1mg/kg의 SNALP-18534의 단일 정맥내 투여의 효능에 영향을 미치지 않음을 입증한다.

[0456] **실시예 15. LNP07-18534 및 LNP08-18534에 의한 래트 간에서 야생형 TTR mRNA의 생체내 감소**

[0457] 래트에서 siRNA의 전달을 위한 2개의 신규 지질 나노입자 제형, LNP07 및 LNP08의 효능을 평가하기 위해, 설치류 특이적인 TTR siRNA, AD-18534를 LNP07(LNP07-18534) 또는 LNP08(LNP08-18534)로 제형화하고, 15분 정맥내 주입으로 투여하며 간 TTR mRNA를 정량하였다. 스프라그-다울리 래트(4마리/그룹)에 LNP07-18534(0.03, 0.1, 0.3 또는 1 mg/kg), LNP08-18534(0.01, 0.03 또는 0.1 mg/kg), 또는 비-포유동물 유전자 루시퍼라제를 표적화하는 음성 대조군 siRNA AD-1955를 함유하는 LNP07-1955 (1 mg/kg) 또는 LNP08-1955 (0.1 mg/kg)의 15분 정맥내 주입으로 투여하였다. 48시간 후, 동물을 안락사시키고, 간 조직을 수집하고, 급속 동결시키고 가공할 때까지 -80℃에 저장하였다.

[0458] TTR mRNA 정량을 위해, 동결된 간 조직을 분말로 분쇄하고, 용해물을 제조하였다. GAPDH mRNA의 수준에 대한 TTR mRNA 수준을 용해물 중에서 측쇄 DNA 검정(공급원: 퀀티젠 리에이전트 시스템, 캘리포니아주 프레몬트 파노믹스 소재)을 사용하여 측정하였다. 요약하면, QuantiGene 검정(공급원: 제노스펙트라)을 사용하여 조직 시료 용해물 중에서 mRNA 수준을 제조업자의 지시에 따라 정량하였다. TTR mRNA의 평균 수준은 각각의 시료에 대한 GAPDH mRNA의 평균 수준에 대해 표준화하였다. 이후에, 표준화된 값의 그룹 평균을 PBS 처리된 그룹에 대한 평균 값에 대해 추가로 표준화하여, TTR mRNA 발현의 상대적인 수준을 수득하였다.

[0459] 결과는 표 17에 나타낸다. LNP07-18534는 간에서 TTR mRNA 수준을 투여량 의존적인 방식으로 1mg/kg에서 TTR mRNA의 94% 억제로 감소시켰다. 음성 대조군 LNP07-1955가 1 mg/kg에서 PBS 대조군과 비교하여 TTR mRNA 수준에 영향을 미치지 않았으므로, 당해 효과는 특이적이었다. mRNA ED50은 약 0.05 mg/kg의 LNP07-18534로 측정되었다. LNP08-18534은 간에서 TTR mRNA 수준을 투여량 의존적인 방식으로 0.1mg/kg에서 TTR mRNA를 86% 억제로 감소시켰다. 음성 대조군 LNP08-1955가 0.1 mg/kg에서 PBS 대조군과 비교하여 TTR mRNA 수준에 상당한 영향을 미치지 않았으므로, 당해 효과는 특이적이었다. mRNA ED50은 약 0.02 mg/kg의 LNP08-18534인 것으로 측정되었다.

[0460] 이들 결과는, LNP07-18534 및 LNP08-18534가 정맥내 주입에 의해 투여되는 경우 래트 간에서 야생형 TTR mRNA를 억제하는데 효과적이며 LNP07 및 LNP08은 간으로 siRNA를 전달하기 위한 효과적인 제형임을 입증한다.

[0461] **실시예 16: 스프라그-다울리 래트에서 LNP09-18534 또는 LNP11-18534의 단일 정맥내 투여에 의한 TTR 간 mRNA의 감소**

[0462] 목적:

[0463] 당해 실시예는, 내인성(야생형) 간 TTR mRNA 수준을 감소시키기 위해 스프라그-다울리 래트에서 설치류 TTR-특이적인 siRNA, AD-18534의 전달을 위한 2개의 신규 지질 나노입자(LNP) 제형의 효능을 평가하기 위한 것이다. 래트에게 0.01, 0.03, 0.1, 또는 0.3 mg/kg LNP09-18534, LNP11-18534, 또는 인산염 완충된 염수(PBS)를 사용하여 15분 주입을 통해 정맥내 투여하고 TTR 간 mRNA 수준을 처리 후 48시간째에 검정하였다.

[0464] 재료 및 방법:

[0465] LNP09 제형: (XTC/DSPC/Chol/PEG_{2000}-C14) = 50/10/38.5/1.5 몰%; 지질:siRNA 약 11:1. LNP11 제형: (MC3/DSPC/Chol/PEG_{2000}-C14) = 50/10/38.5/1.5 몰%; 지질:siRNA 약 11.1

[0466] 조직 수집 및 RNA 분리: 3일째에, 모든 처리 그룹의 동물에게 치사 투여량의 케타민/크실라진을 제공하였다. 혈액을 꼬리 대정맥을 통해 혈청 분리 관에 수집한 후, 실온에서 대략 30분 동안 응고되도록 한 후, 4℃에서 원심분리하였다. 혈청 시료를 이후의 분석까지 -80℃에서 저장하였다. 간 조직을 수거하고 드라이아이스 상에서 급속 동결시켰다. 동결된 간 조직을 분쇄하고 조직 용해물을 간 mRNA 정량을 위해 제조하였다.

[0467] TTR mRNA 정량: GAPDH mRNA의 수준에 대한 TTR mRNA 수준을 용해물 중에서 측쇄 DNA 검정(공급원: 퀀티젠 리에이전트 시스템, 캘리포니아주 프레몬드 파노믹스 소재)을 사용하여 측정하였다. 요약하면, QuantiGene 검정(공급원: 제노스펙트라)을 사용하여 조직 시료 용해물내 mRNA 수준을 제조업자의 지시에 따라 정량하였다. TTR mRNA의 평균 수준을 각각의 시료에 대해 GAPDH mRNA의 평균 수준에 대해 표준화하였다. 이후에, 그룹 평균 값을 PBS 처리된 그룹에 대한 평균 값에 대해 표준화하여 TTR mRNA 발현의 상대적 수준을 수득하였다.

[0468] 결과:

[0469] 도 18에 나타낸 바와 같이, PBS 처리된 동물과는 대조적으로, LNP09-18534 및 LNP11-18534 처리된 동물은 간내 TTR mRNA 수준에 있어서 상당히 투여량-의존적인 감소를 가졌으며 0.3mg/kg에서 PBS 대조군 그룹에 비해, LNP09 및 LNP11 제형화된 그룹 둘다의 경우 약 90% mRNA 감소의 최대 감소에 도달하였으며, 50% 감소를 달성하는 투여량(ED_{50})은 LNP11-18534의 경우 < 0.03 mg/kg 및 LNP09-18534의 경우 < 0.1 mg/kg이었다.

[0470] 결론

[0471] 당해 연구는, 스프라그-다울리 래트에서 LNP09-18534 또는 LNP11-18534의 단일 15분 정맥내 주입이 간 TTR mRNA의 투여량 의존적인 감소를 일으킴을 입증한다. 이들 데이터는, 내인성으로 발현된(야생형) TTR mRNA를 LNP11-18534 및 LNP09-18534 각각에 대해 <0.03 및 <0.1 mg/kg의 ED50 수준으로 감소시키는데 있어서 LNP09-18328 및 LNP11-18328의 효능을 입증한다.

[0472] **실시예 17: 사람에서 TTR의 억제**

[0473] 사람 피검자를 TTR 유전자에 대해 표적화된 dsRNA로 처치하여 TTR 유전자의 발현을 억제함으로써 상태를 치료한다.

[0474] 치료가 요구되는 피검자를 선택하거나 확인한다. 피검자는 간 질환, 트랜스티레틴 아밀로이드증 및/또는 이식된 간을 가질 수 있다.

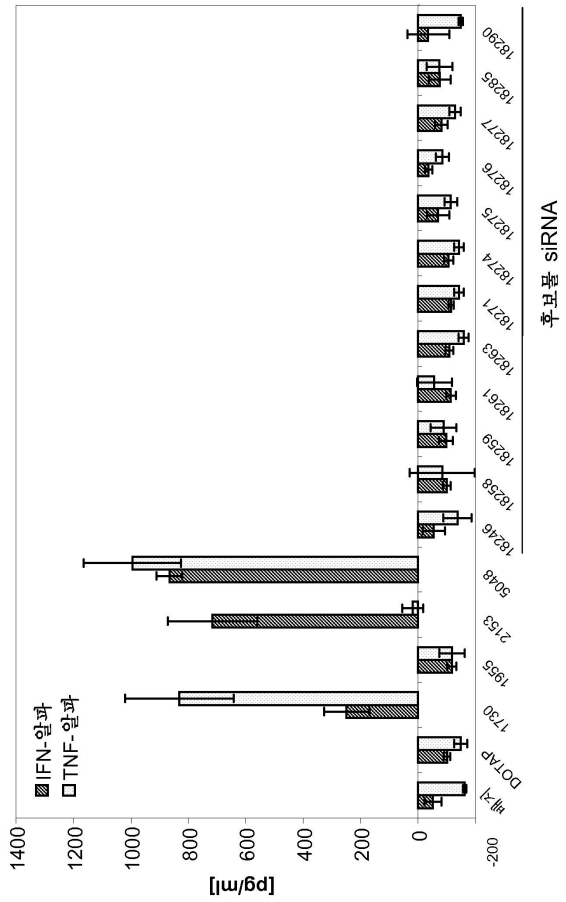
[0475] 피검자의 확인은 임상 셋팅에서, 또는 다른 곳에서, 예를 들면, 피검자의 가정에서 피검자 자신이 자가-시험 키트를 사용하여 수행할 수 있다.

[0476] 0시간에, 적합한 제1 투여량의 항-TTR siRNA를 피검자에게 투여한다. dsRNA는 본원에 기술한 바와 같이 제형화한다. 제1 투여 후 일정 시간, 예를 들면, 7일, 14일 및 21일 후에, 피검자의 상태를, 예를 들면, 간 기능을 측정함으로써 평가한다. 당해 측정은 상기 피검자에서 TTR 발현의 측정, 및/또는 TTR mRNA의 성공적인 siRNA-표적화의 생성물을 측정하는 것을 동반할 수 있다. 다른 관련 기준을 또한 측정할 수 있다. 투여의 횟수 및 강도는 피검자의 필요에 따라 조절한다.

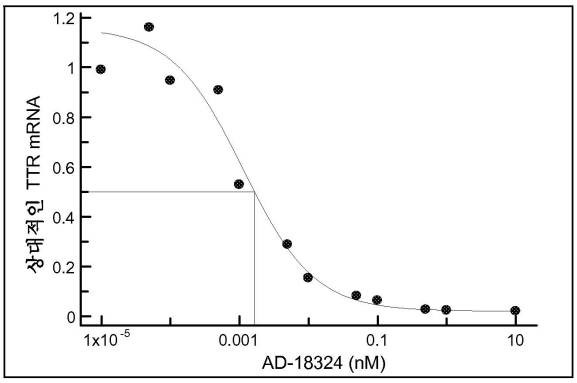
[0477] 치료 후, 피검자의 종양 성장률은 치료 전에 존재하는 성장률에 비해, 또는 치료받지 않은 유사한 상태의 피검자에서 측정한 성장률에 비해 저하된다.

도면

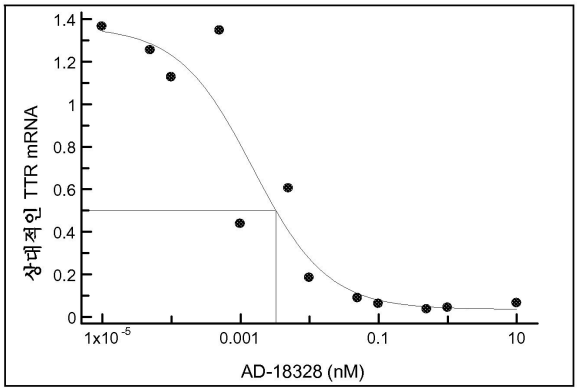
도면1


후보물 siRNA
18290
18285
18277
18276
18275
18274
18271
18263
18261
18259
18258
18246
5048
2153
1955
1730
DOTAP
빠짐
IFN-알파
TNF-알파
[pg/ml]
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
-200

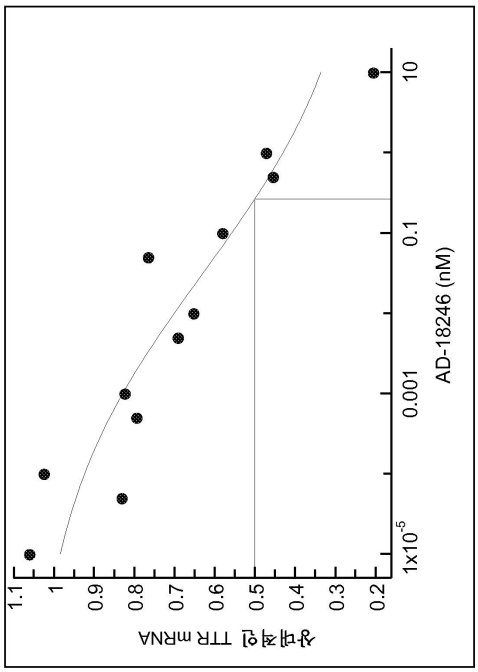
도면2a


상대적인 TTR mRNA
AD-18324 (nM)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1x10-5
0.001
0.1
10

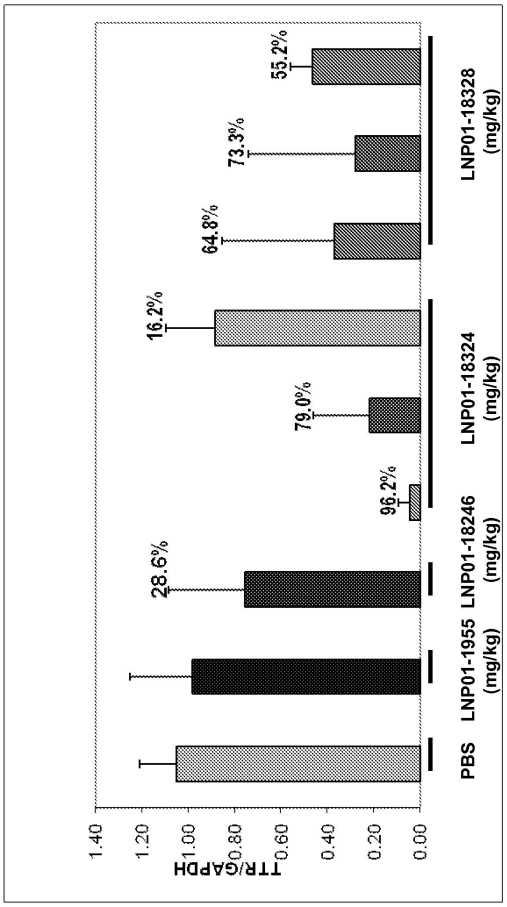
도면2b


상대적인 TTR mRNA
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1x10 -5
0.001
0.1
10
AD-18328 (nM)

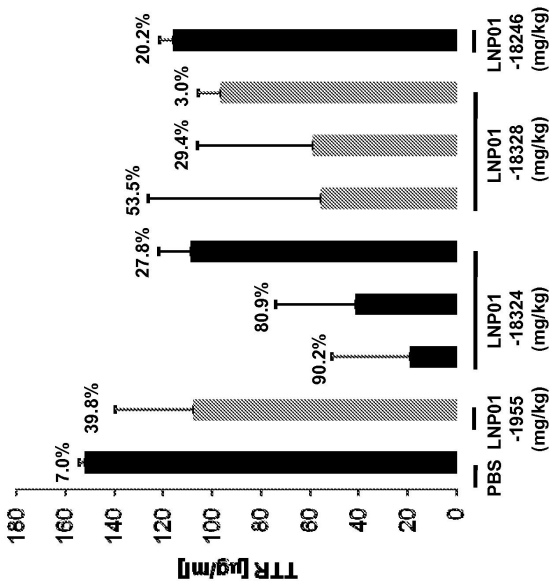
도면3


상대적인 TTR mRNA
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
1x10-5
0.001
0.1
10
AD-18246 (nM)

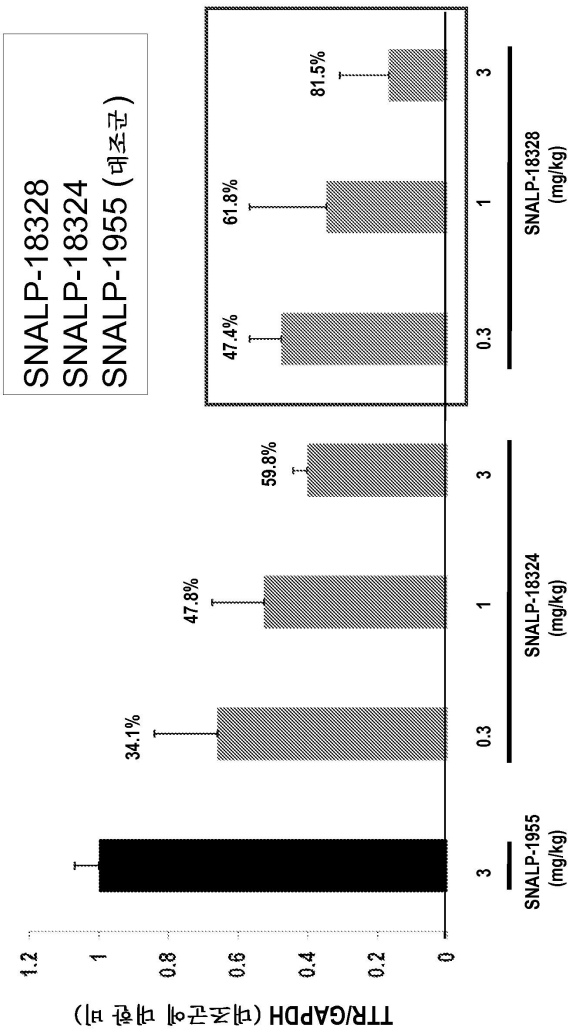
도면4a


TTR/GAPDH
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
PBS
LNP01-1955 (mg/kg)
LNP01-18246 (mg/kg)
LNP01-18324 (mg/kg)
LNP01-18328 (mg/kg)
28.6%
96.2%
79.0%
16.2%
64.8%
73.3%
55.2%

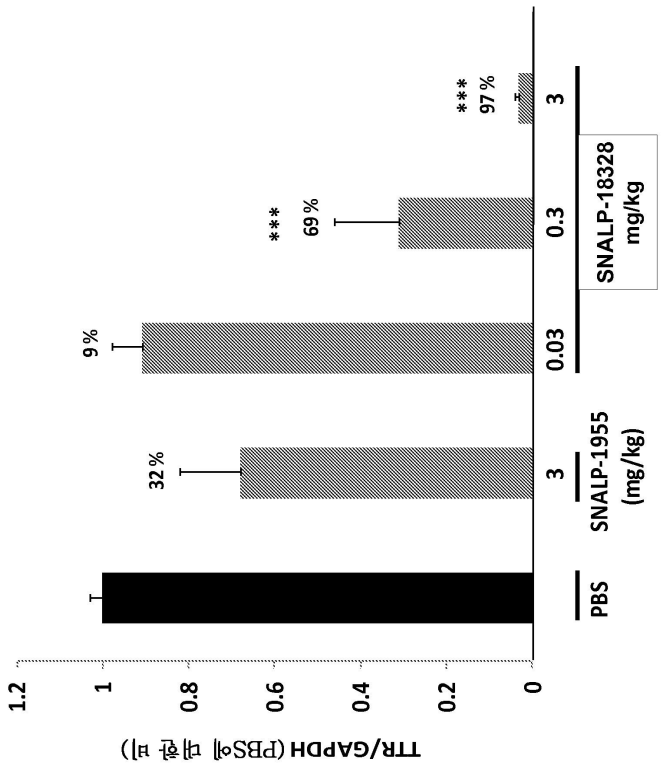
도면4b


TTR [μg/ml]
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
PBS
LNP01 -1955 (mg/kg)
LNP01 -18324 (mg/kg)
LNP01 -18328 (mg/kg)
LNP01 -18246 (mg/kg)
7.0%
39.8%
90.2%
80.9%
27.8%
53.5%
29.4%
3.0%
20.2%

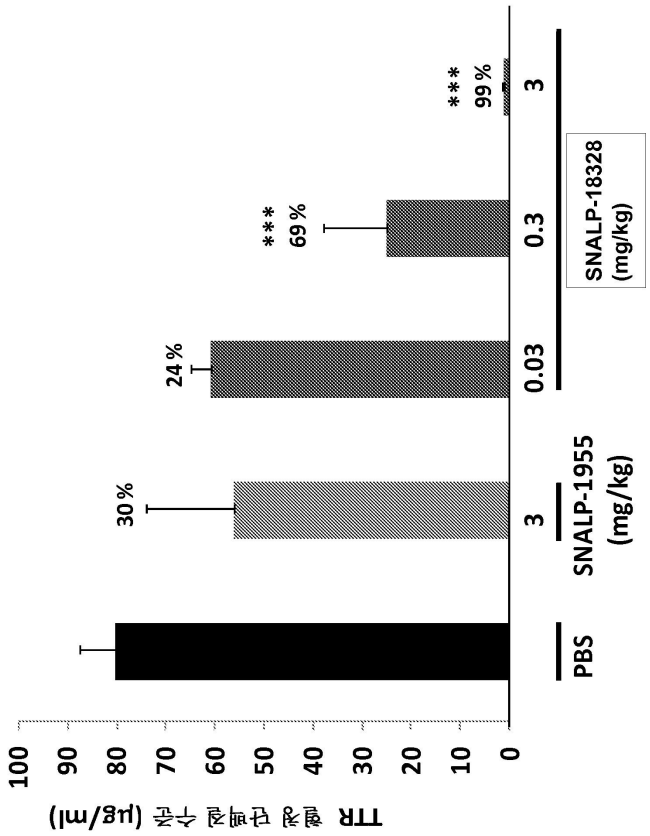
도면5


SNALP-18328
SNALP-18324
SNALP-1955 (대조군)
TTR/GAPDH (대조군에 대한 비)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
34.1%
47.8%
59.8%
47.4%
61.8%
81.5%
3
0.3
1
3
0.3
1
3
SNALP-1955 (mg/kg)
SNALP-18324 (mg/kg)
SNALP-18328 (mg/kg)

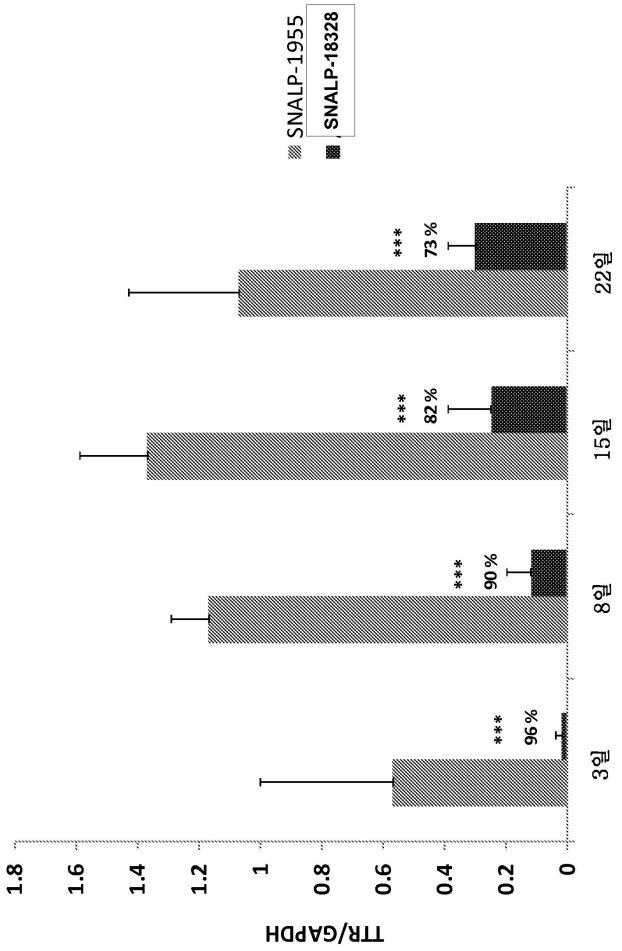
도면6a


TTR/GAPDH (PBS에 대한 비)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
PBS
3
0.03
0.3
3
SNALP-1955 (mg/kg)
SNALP-18328 mg/kg
32 %
9 %
***
69 %
***
97 %

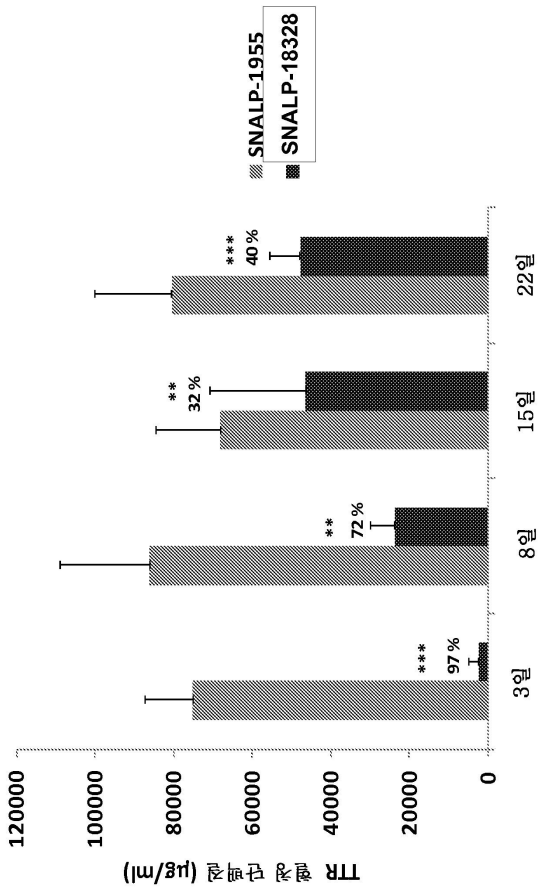
도면6b


TTR 혈청 단백질 수준 (μg/ml)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
PBS
3
0.03
0.3
3
SNALP-1955 (mg/kg)
SNALP-18328 (mg/kg)
30 %
24 %
***
69 %
***
99 %

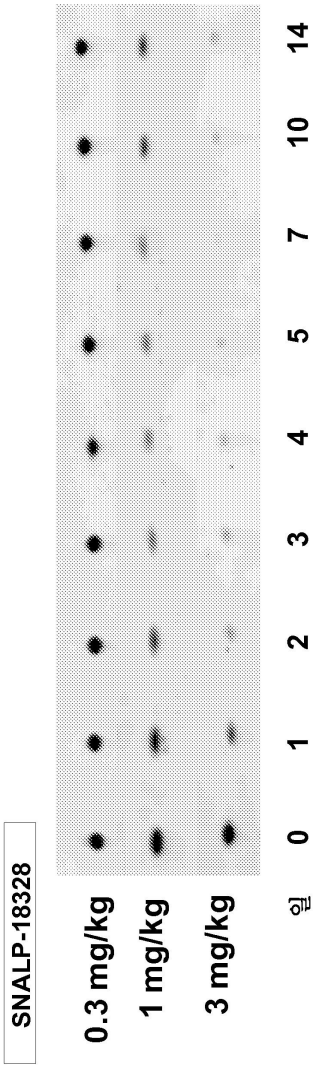
도면7a


SNALP-1955
SNALP-18328
TTR/GAPDH
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
3일
8일
15일
22일
***
96 %
***
90 %
***
82 %
***
73 %

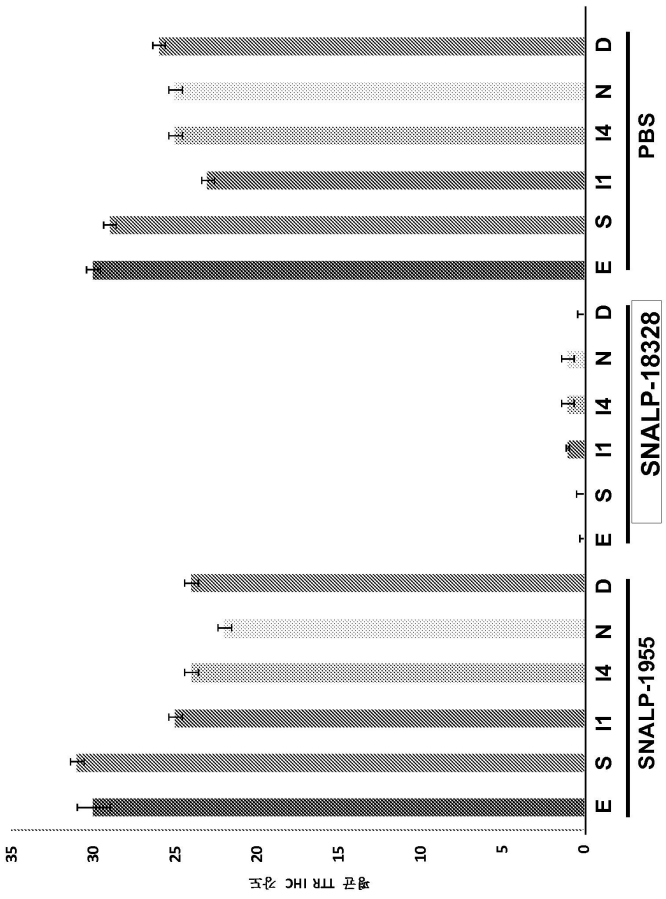
도면7b


SNALP-1955
SNALP-18328
TTR 혈청 단백질 (μg/ml)
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
3일
8일
15일
22일
***
97 %
**
72 %
**
32 %
***
40 %

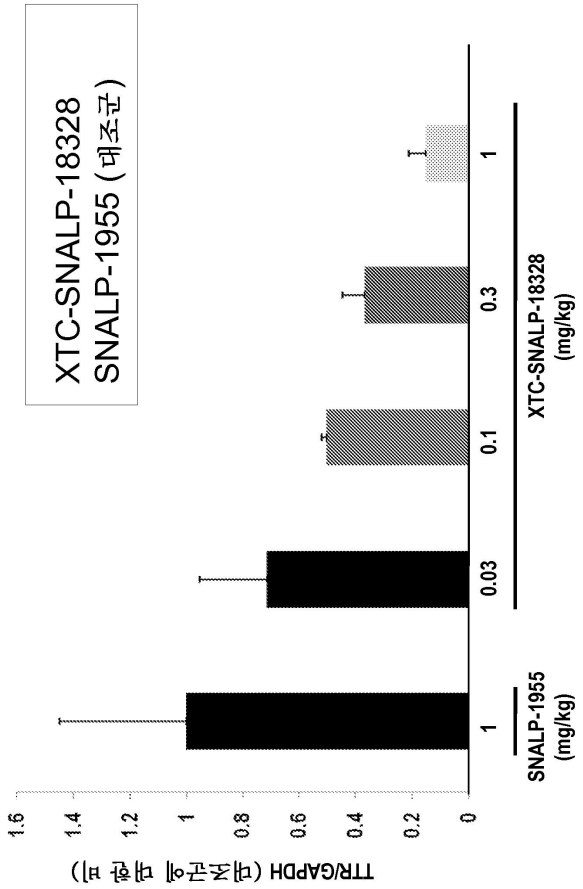
도면8



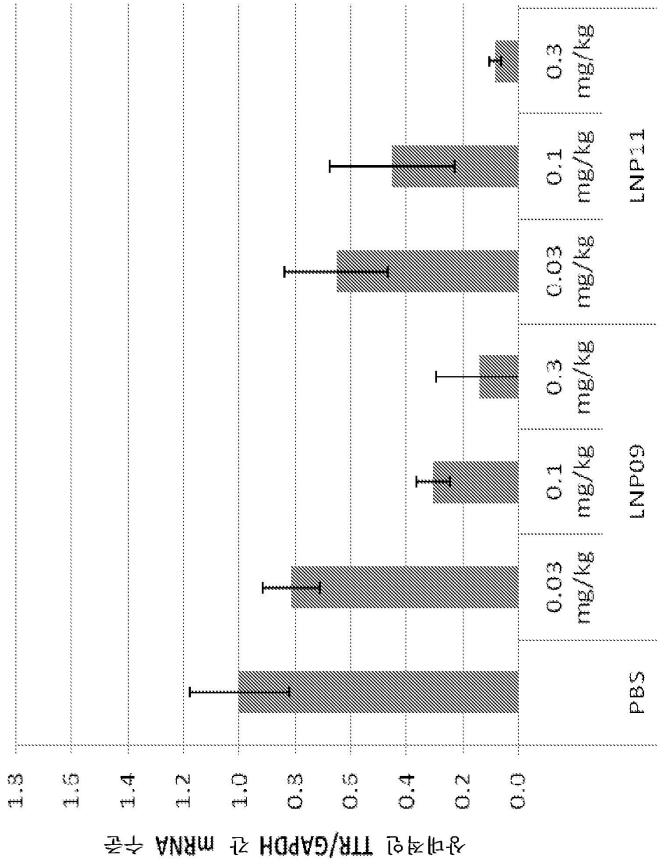
도면9


평균 TTR IHC 강도
0
5
10
15
20
25
30
35
E
S
I1
I4
N
D
SNALP-1955
E
S
I1
I4
N
D
SNALP-18328
E
S
I1
I4
N
D
PBS

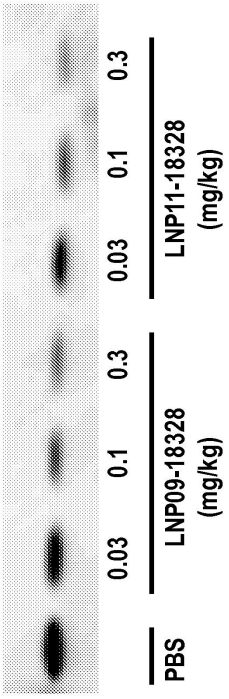
도면10


XTC-SNALP-18328
SNALP-1955 (대조군)
TTR/GAPDH (대조군에 대한 비)
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1
0.03
0.1
0.3
1
SNALP-1955 (mg/kg)
XTC-SNALP-18328 (mg/kg)

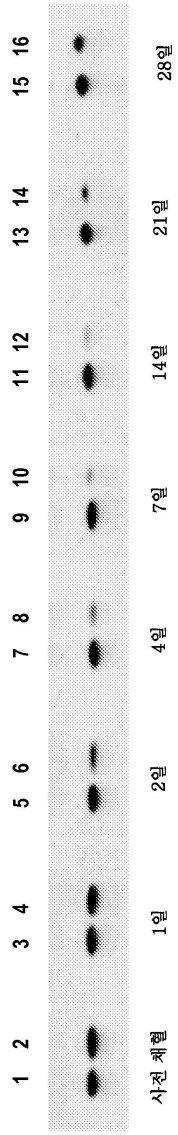
도면11a


상대적인 TTR/GAPDH 간 mRNA 수준
1.3
1.5
1.4
1.2
1.0
0.3
0.5
0.4
0.2
0.0
PBS
0.03 mg/kg
0.1 mg/kg
0.3 mg/kg
LNP09
0.03 mg/kg
0.1 mg/kg
0.3 mg/kg
LNP11

도면11b


PBS
LNP09-18328 (mg/kg)
0.03
0.1
0.3
LNP11-18328 (mg/kg)
0.03
0.1
0.3

도면11c



레인 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 및 15: PBS 동물
레인 2, 4, 6, 8, 10, 14, 및 16: 0.3 mg/kg LNP09-18328

도면12

gttgactaag tcaataatca gaatcagcag
gtttgcagtc agattggcag ggataagcag
cctagctcag gagaagtgag tataaaagcc
ccaggctggg agcagccatc acagaagtcc
actcattctt ggcaggatgg cttctcatcg
tctgctcctc ctctgccttg ctggactggt
atttgtgtct gaggctggcc ctacgggcac
cggtgaatcc aagtgtcctc tgatggtcaa
agttctagat gctgtccgag gcagtcctgc
catcaatgtg gccgtgcatg tgttcagaaa
ggctgctgat gacacctggg agccatttgc
ctctgggaaa accagtgagt ctggagagct
gcatgggctc acaactgagg aggaatttgt
agaagggata tacaaagtgg aaatagacac
caaatcttac tggaaggcac ttggcatctc
cccattccat gagcatgcag aggtggtatt
cacagccaac gactccggcc cccgccgcta
caccattgcc gccctgctga gcccctactc
ctattccacc acggctgtcg tcaccaatcc
caaggaatga gggacttctc ctccagtgga
cctgaaggac gagggatggg atttcatgta
accaagagta ttccattttt actaaagcag
tgttttcacc tcatatgcta tgttagaagt
ccaggcagag acaataaaac attcctgtga
aaggcacttt tcattccact ttaacttgat
tttttaaatt cccttattgt cccttccaaa
aaaaagagaa tcaaaatttt acaaagaatc
aaaggaattc tagaaagtat ctgggcagaa
cgctaggaga gatccaaatt tccattgtct
tgcaagcaaa gcacgtatta aatatgatct
gcagccatta aaaagacaca ttctgtaaaa
aaaaaaaa (서열 번호 1331)

도면13a

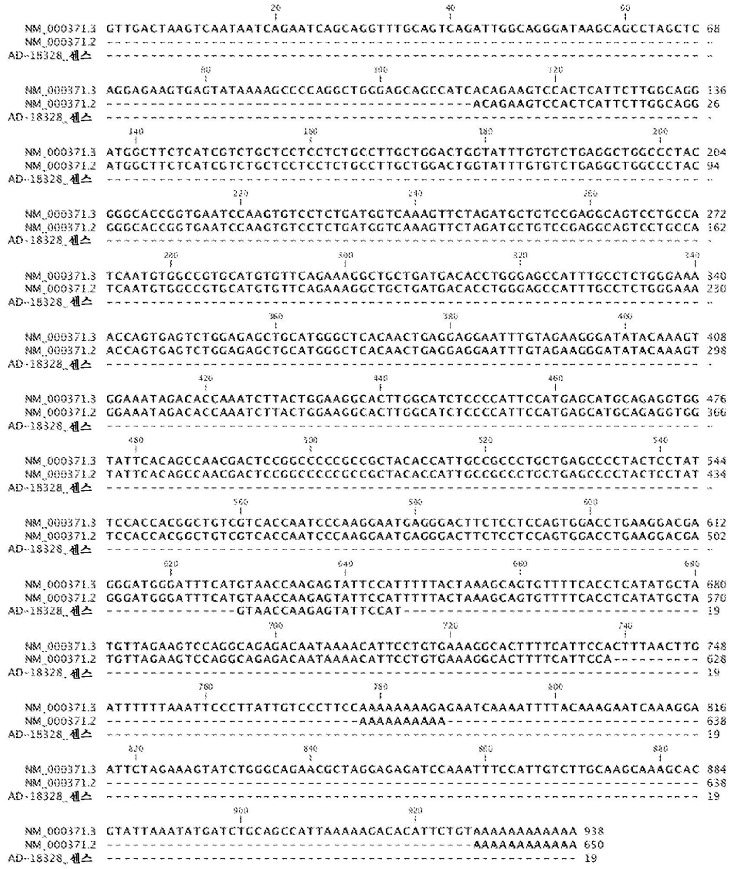
ACAGAAGTCCACTCATTCTTGGCAGGATGGCTTCTCATCGTCTGCTCCTCCT
CTGCCTTGCTGGACTGGTATTTGTGTCTGAGGCTGGCCCTACGGGCACCGGT
GAATCCAAGTGTCCTCTGATGGTCAAAGTTCTAGATGCTGTCCGAGGCAGTC
CTGCCATCAATGTGGCCGTGCATGTGTTCAGAAAGGCTGCTGATGACACCTG
GGAGCCATTTGCCTCTGGGAAAACCAGTGAGTCTGGAGAGCTGCATGGGCTC
ACAACTGAGGAGGAATTTGTAGAAGGGATATACAAAGTGGAAATAGACACCA
AATCTTACTGGAAGGCACTTGGCATCTCCCCATTCCATGAGCATGCAGAGGT
GGTATTCACAGCCAACGACTCCGGCCCCCGCCGCTACACCATTGCCGCCCTG
CTGAGCCCCTACTCCTATTCCACCACGGCTGTCGTCACCAATCCCAAGGAAT
GAGGGACTTCTCCTCCAGTGGACCTGAAGGACGAGGGATGGGATTTCATGTA
ACCAAGAGTATTCCATTTTTACTAAAGCAGTGTTTTCACCTCATATGCTATG
TTAGAAGTCCAGGCAGAGACAATAAAACATTCCTGTGAAAGGCACTTTTCAT
TCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (서열 번호 1329)

도면13b

CCTGACAGGATGGCTTCCCTTCGCCTGTTCCTCCTCTGCCTCGCTGGACTGA
TATTTGCGTCTGAAGCTGGCCCTGGGGGTGCTGGAGAATCCAAGTGTCCTCT
GATGGTCAAAGTCCTGGATGCTGTCCGAGGCAGCCCTGCTGTCGATGTGGCC
GTGAAAGTGTTCAAAAGGACTGCAGACGGAAGCTGGGAGCCGTTTGCCTCTG
GGAAGACCGCCGAGTCTGGAGAGCTGCACGGGCTCACCACAGATGAGAAGTT
CACGGAAGGGGTGTACAGGGTAGAACTGGACACCAAATCATACTGGAAGGCT
CTTGGCATTTCCCCATTCCATGAATACGCAGAGGTGGTTTTCACAGCCAATG
ACTCTGGTCATCGCCACTACACCATCGCAGCCCTGCTCAGCCCGTACTCCTA
CAGCACCACTGCTGTCGTCAGTAACCCCCAGAACTGAGGGACCCAGCCCACG
AGGACCAAGATCTTGCCAAAGCAGTAGCTCCCATTTGTACTGAAACAGTGTT
CTTGCTCTATAAACCGTGTTAGCAACTCGGGAAGATGCCGTGAAACGTTCTT
ATTAAACCACCTTTATTTCATTC

(서열 번호 1330)

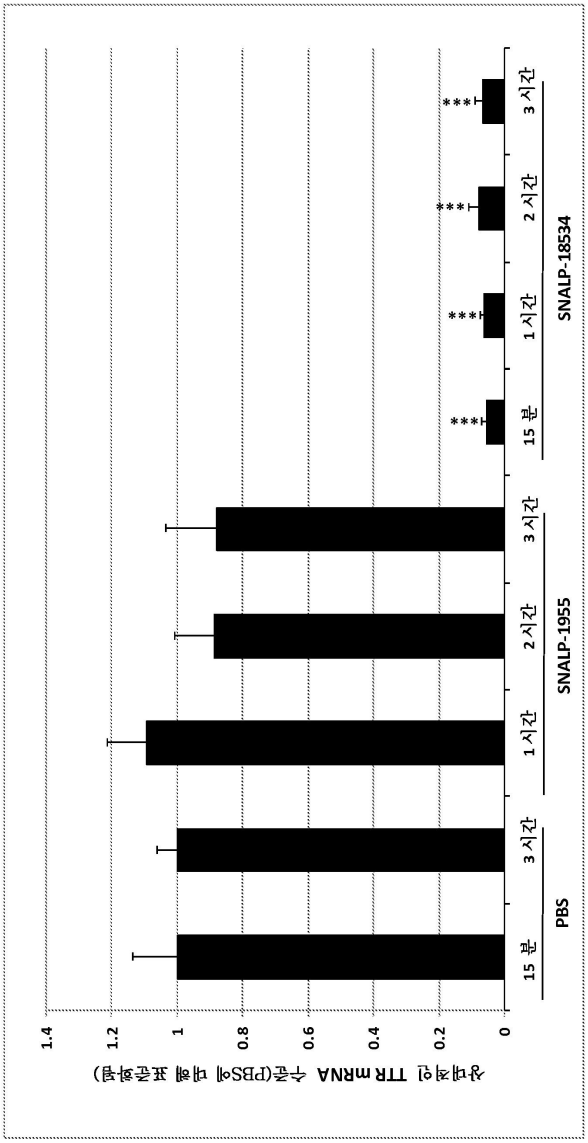
도면14



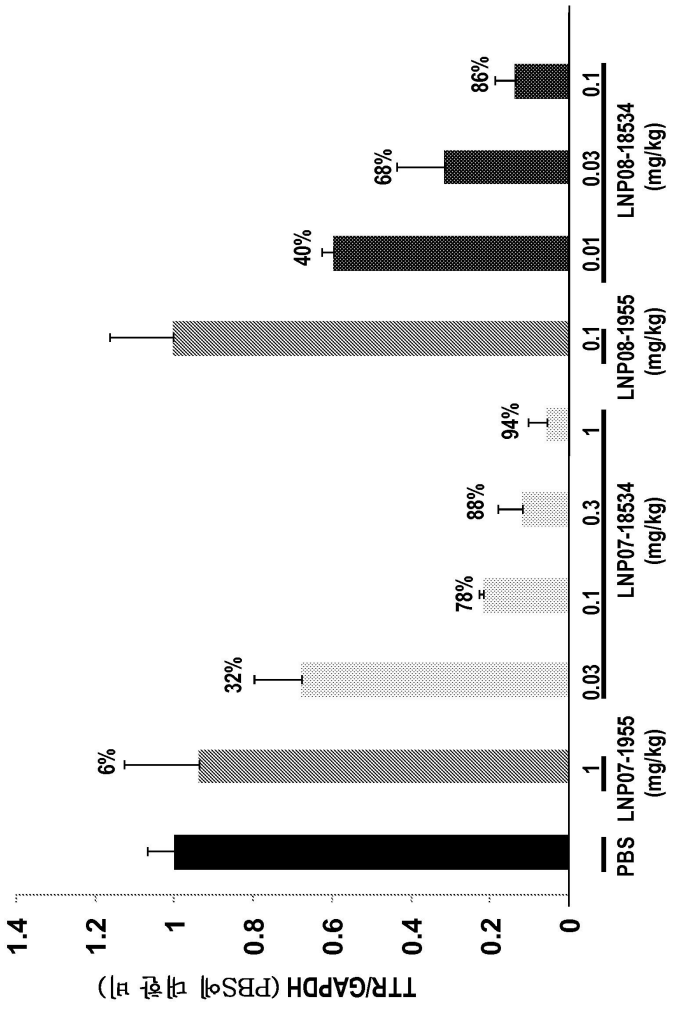
도면15

표현형	특징	유전자형 (TTR 내 관련 돌연변이)
가족성 아밀로이드 신경병증 (FAP)	초기: 발기부전 다리의 감각운동 다발 신경병증 손목 터널 증후군 자율신경 기능장애 변비/설사 후기: 심근병증 유리체 혼탁 신장병증	V28M L58H V30M L58R K70N Y78F I84S Y114H V30A K35N G47V S50R T60A Y114C
가족성 아밀로이드 심근병증 (FAC)	심장비대 울혈성 심부전증 행동 이상, 부정맥 앙기나 돌연사	D18N D18E V20I P24S E42D A45T T49P S50I H56R I68L A81T Q92K R103S L111M V122I T60A
CNS 아밀로이드증 (CNSA)	치매, 운동실조, 경직, 발작, 출혈 (소뇌내 및/또는 지주막하), 정신병, 뇌수종	L12P D18G A25T V30G A36P G53E F64S Y69H Y114C

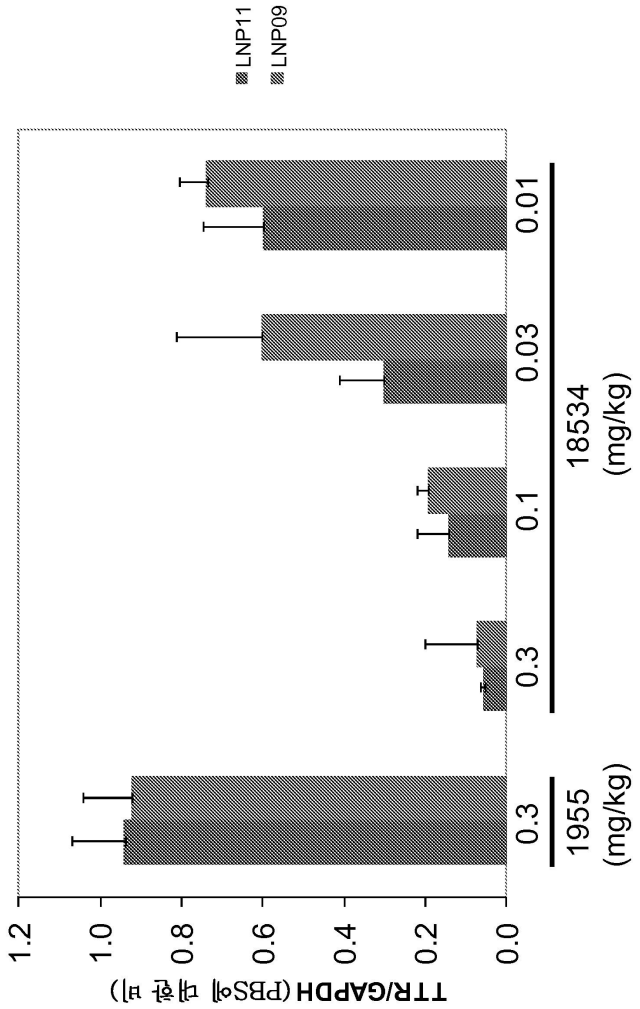
도면16


상대적인 TTR mRNA 수준(PBS에 대해 표준화됨)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
15 분
3 시간
1 시간
2 시간
3 시간
PBS
SNALP-1955
SNALP-18534
***
***
***
***
***

도면17


TTR/GAPDH (PBS에 대한 비)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
PBS
LNP07-1955 (mg/kg)
1
0.03
0.1
0.3
1
LNP07-18534 (mg/kg)
0.1
0.01
0.03
0.1
LNP08-1955 (mg/kg)
LNP08-18534 (mg/kg)
6%
32%
78%
88%
94%
40%
68%
86%

도면18



서 열 목 록

<110> Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

<120> Compositions and methods for inhibiting expression of transthyretin

<130> 26421-16126 PCT

<150> US 61/106,956

<151> 2008-10-20

<150> US 61/115,738

<151> 2008-11-18

<150> US 61/156,670

<151> 2009-03-02

<150> US 61/185,545

<151> 2009-06-09

<150> US 61/242,783

<151> 2009-09-15

<150> US 61/244,794

<151> 2009-09-22

<160> 1410

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ccggugaauc caagugucc 19

<210> 2

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ggacacuugg auucaccgg 19

<210> 3

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

acucauucuu ggcaggaug 19

<210> 4

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

cauccugcca agaaugagu 19

<210> 5

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

aaguguccuc ugaugguca 19

<210> 6

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

ugaccaucag aggacacuu 19

<210> 7

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

ucauucuugg caggauggc 19

<210> 8

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

gccauccugc caagaauga 19

<210> 9

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

aaguucuaga ugcuguccg 19

<210> 10

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

cggacagcau cuagaacuu 19

<210> 11

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

guucuagaug cuguccgag 19

<210> 12

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

cucggacagc aucuagaac 19

<210> 13

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

cuagaugcug uccgaggca 19

<210> 14

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

ugccucggac agcaucuag 19

<210> 15

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

gaugcugucc gaggcaguc 19

<210> 16

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

gacugccucg gacagcauc 19

<210> 17

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

cauucuuggc aggauggcu 19

<210> 18

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

agccauccug ccaagaaug 19

<210> 19

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

ugcuguccga ggcaguccu 19

<210> 20

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

aggacugccu cggacagca 19

<210> 21

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

ccgaggcagu ccugccauc 19

<210> 22

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

gauggcagga cugccucgg 19

<210> 23

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

caguccugcc aucaaugug 19

<210> 24

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

cacauugaug gcaggacug 19

<210> 25

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

caauguggcc gugcaugug 19

<210> 26

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

cacaugcacg gccacauug 19

<210> 27

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

auguguucag aaaggcugc 19

<210> 28

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

gcagccuuuc ugaacacau 19

<210> 29

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

cagaagucca cucauucuu 19

<210> 30

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

aagaaugagu ggacuucug 19

<210> 31

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

ggcaggaugg cuucucauc 19

<210> 32

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

gaugagaagc cauccugcc 19

<210> 33

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

gagccauuug ccucuggga 19

<210> 34

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

ucccagaggc aaauggcuc 19

<210> 35

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

caggauggcu ucucaucgu 19

<210> 36

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

acgaugagaa gccauccug 19

<210> 37

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

aggauggcuu cucaucguc 19

<210> 38

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

gacgaugaga agccauccu 19

<210> 39

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

agagcugcau gggcucaca 19

<210> 40

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

ugugagccca ugcagcucu 19

<210> 41

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

gcugcauggg cucacaacu 19

<210> 42

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

aguugugagc ccaugcagc 19

<210> 43

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

ggauggcuuc ucaucgucu 19

<210> 44

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

agacgaugag aagccaucc 19

<210> 45

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

gcaugggcuc acaacugag 19

<210> 46

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

cucaguugug agcccaugc 19

<210> 47

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

augggcucac aacugagga 19

<210> 48

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

uccucaguug ugagcccau 19

<210> 49

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

ugggcucaca acugaggag 19

<210> 50

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

cuccucaguu gugagccca 19

<210> 51

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

gaggaauuug uagaaggga 19

<210> 52

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

ucccuucuac aaauuccuc 19

<210> 53

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

uuuguagaag ggauauaca 19

<210> 54

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

uguauauccc uucuacaaa 19

<210> 55

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

uuguagaagg gauauacaa 19

<210> 56

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

uuguauaucc cuucuacaa 19

<210> 57

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

uguagaaggg auauacaaa 19

<210> 58

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

uuuguauauc ccuucuaca 19

<210> 59

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

agaagggaua uacaaagug 19

<210> 60

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

cacuuuguau aucccuucu 19

<210> 61

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

aaguggaaau agacaccaa 19

<210> 62

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

uuggugucua uuuccacuu 19

<210> 63

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

ggaaauagac accaaaucu 19

<210> 64

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

agauuuggug ucuauuucc 19

<210> 65

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

gaaauagaca ccaaaucuu 19

<210> 66

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

aagauuuggu gucuauuuc 19

<210> 67

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

auagacacca aaucuuacu 19

<210> 68

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

aguaagauuu ggugucuau 19

<210> 69

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

uagacaccaa aucuuacug 19

<210> 70

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

caguaagauu uggugucua 19

<210> 71

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

agacaccaaa ucuuacugg 19

<210> 72

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

ccaguaagau uuggugucu 19

<210> 73

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

uuacuggaag gcacuuggc 19

<210> 74

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

gccaagugcc uuccaguaa 19

<210> 75

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

uucucaucgu cugcuccuc 19

<210> 76

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

gaggagcaga cgaugagaa 19

<210> 77

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

ggaaggcacu uggcaucuc 19

<210> 78

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

gagaugccaa gugccuucc 19

<210> 79

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

ggcacuuggc aucucccca 19

<210> 80

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

uggggagaug ccaagugcc 19

<210> 81

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

ggcaucuccc cauuccaug 19

<210> 82

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 82

auggaauggg gagaugcctt 20

<210> 83

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

gcaucucccc auuccauga 19

<210> 84

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

ucauggaaug gggagaugc 19

<210> 85

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

caucucccca uuccaugag 19

<210> 86

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

cucauggaau ggggagaug 19

<210> 87

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

aucucccau uccaugagc 19

<210> 88

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

gcucauggaa uggggagau 19

<210> 89

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

cuccccauuc caugagcau 19

<210> 90

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

augcucaugg aaugggggag 19

<210> 91

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

cccauuccau gagcaugca 19

<210> 92

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

ugcaugcuca uggaauggg 19

<210> 93

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

ccaugagcau gcagaggug 19

<210> 94

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

caccucugca ugcucaugg 19

<210> 95

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

agcaugcaga ggugguauu 19

<210> 96

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

aauaccaccu cugcaugcu 19

<210> 97

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

caugcagagg ugguauuca 19

<210> 98

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

ugaauaccac cucugcaug 19

<210> 99

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

augcagaggu gguauucac 19

<210> 100

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

gugaauacca ccucugcau 19

<210> 101

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

ggugguauuc acagccaac 19

<210> 102

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

guuggcugug aauaccacc 19

<210> 103

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

gugguauuca cagccaacg 19

<210> 104

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

cguuggcugu gaauaccac 19

<210> 105

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

ugguauucac agccaacga 19

<210> 106

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

ucguuggcug ugaauacca 19

<210> 107

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

gguauucaca gccaacgac 19

<210> 108

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

gucguuggcu gugaauacc 19

<210> 109

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 109

guauucacag ccaacgacu 19

<210> 110

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

agucguuggc ugugaauac 19

<210> 111

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 111

uauucacagc caacgacuc 19

<210> 112

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 112

gagucguugg cugugaaua 19

<210> 113

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

ucacagccaa cgacuccgg 19

<210> 114

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

ccggagucgu uggcuguga 19

<210> 115

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

ccccgccgcu acaccauug 19

<210> 116

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

caauggugua gcggcgggg 19

<210> 117

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

gaaguccacu cauucuugg 19

<210> 118

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

ccaagaauga guggacuuc 19

<210> 119

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 119

cccugcugag ccccuacuc 19

<210> 120

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

gaguaggggc ucagcaggg 19

<210> 121

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

cugagccccu acuccuauu 19

<210> 122

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

aauaggagua ggggcucag 19

<210> 123

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 123

ugagccccua cuccuauuc 19

<210> 124

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

gaauaggagu aggggcuca 19

<210> 125

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

ccccuacucc uauuccacc 19

<210> 126

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

gguggaauag gaguagggg 19

<210> 127

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 127

cuacuccuau uccaccacg 19

<210> 128

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

cgugguggaa uaggaguag 19

<210> 129

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

uacuccuauu ccaccacgg 19

<210> 130

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

ccguggugga auaggagua 19

<210> 131

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 131

acuccuauuc caccacggc 19

<210> 132

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

gccguggugg aauaggagu 19

<210> 133

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 133

uccuauucca ccacggcug 19

<210> 134

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

cagccguggu ggaauagga 19

<210> 135

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 135

uauuccacca cggcugucg 19

<210> 136

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

cgacagccgu gguggaaua 19

<210> 137

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 137

auuccaccac ggcugucgu 19

<210> 138

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

acgacagccg ugguggaau 19

<210> 139

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 139

caccacggcu gucgucacc 19

<210> 140

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

ggugacgaca gccguggug 19

<210> 141

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

accacggcug ucgucacca 19

<210> 142

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

uggugacgac agccguggu 19

<210> 143

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

ccacggcugu cgucaccaa 19

<210> 144

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

uuggugacga cagccgugg 19

<210> 145

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 145

acggcugucg ucaccaauc 19

<210> 146

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

gauuggugac gacagccgu 19

<210> 147

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 147

cggcugucgu caccaaucc 19

<210> 148

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 148

ggauugguga cgacagccg 19

<210> 149

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 149

cgucaccaau cccaaggaa 19

<210> 150

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

uuccuuggga uuggugacg 19

<210> 151

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 151

caaucccaag gaaugaggg 19

<210> 152

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

cccucauucc uugggauug 19

<210> 153

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 153

ccugaaggac gagggaugg 19

<210> 154

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 154

ccaucccucg uccuucagg 19

<210> 155

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 155

ggacgaggga ugggauuuc 19

<210> 156

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

gaaaucccau cccucgucc 19

<210> 157

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

aaguccacuc auucuuggc 19

<210> 158

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

gccaagaaug aguggacuu 19

<210> 159

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 159

gggauuucau guaaccaag 19

<210> 160

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 160

cuugguuaca ugaaauccc 19

<210> 161

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 161

ggauuucaug uaaccaaga 19

<210> 162

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 162

ucuugguuac augaaaucc 19

<210> 163

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 163

ucauguaacc aagaguauu 19

<210> 164

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

aauacucuug guuacauga 19

<210> 165

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 165

auguaaccaa gaguauucc 19

<210> 166

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

ggaauacucu ugguuacau 19

<210> 167

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

uguaaccaag aguauucca 19

<210> 168

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 168

uggaauacuc uugguuaca 19

<210> 169

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 169

guaaccaaga guauuccau 19

<210> 170

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 170

auggaauacu cuugguuac 19

<210> 171

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 171

ugccuugcug gacugguau 19

<210> 172

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

auaccagucc agcaaggca 19

<210> 173

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

uaaagcagug uuuucaccu 19

<210> 174

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

aggugaaaac acugcuuua 19

<210> 175

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

gccuugcugg acugguauu 19

<210> 176

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

aauaccaguc cagcaaggc 19

<210> 177

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 177

uguuuucacc ucauaugcu 19

<210> 178

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 178

agcauaugag gugaaaaca 19

<210> 179

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 179

guuuucaccu cauaugcua 19

<210> 180

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 180

uagcauauga ggugaaaac 19

<210> 181

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

uuuucaccuc auaugcuau 19

<210> 182

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 182

auagcauaug aggugaaaa 19

<210> 183

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 183

uucaccucau augcuaugu 19

<210> 184

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 184

acauagcaua ugaggugaa 19

<210> 185

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 185

caccucauau gcuauguua 19

<210> 186

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 186

uaacauagca uaugaggug 19

<210> 187

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 187

ccuugcugga cugguauuu 19

<210> 188

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 188

aaauaccagu ccagcaagg 19

<210> 189

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 189

auaugcuaug uuagaaguc 19

<210> 190

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 190

gacuucuaac auagcauau 19

<210> 191

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 191

uaugcuaugu uagaagucc 19

<210> 192

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 192

ggacuucuaa cauagcaua 19

<210> 193

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 193

ugcuauguua gaaguccag 19

<210> 194

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 194

cuggacuucu aacauagca 19

<210> 195

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 195

cuugcuggac ugguauuug 19

<210> 196

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

caaauaccag uccagcaag 19

<210> 197

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

aguccaggca gagacaaua 19

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 198

auugucucug ccuggacutt 20

<210> 199

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

uccaggcaga gacaauaaa 19

<210> 200

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

uuuauugucu cugccugga 19

<210> 201

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

gugaaaggca cuuuucauu 19

<210> 202

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

aaugaaaagu gccuuucac 19

<210> 203

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

uggacuggua uuugugucu 19

<210> 204

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 204

agacacaaau accagucca 19

<210> 205

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 205

gucugaggcu ggcccuacg 19

<210> 206

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

cguagggcca gccucagac 19

<210> 207

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 207

cugaggcugg cccuacggg 19

<210> 208

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

cccguagggc cagccucag 19

<210> 209

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

gaggcuggcc cuacgggca 19

<210> 210

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

ugcccguagg gccagccuc 19

<210> 211

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

aggcuggccc uacgggcac 19

<210> 212

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

gugcccguag ggccagccu 19

<210> 213

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

gcuggcccua cgggcaccg 19

<210> 214

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

cggugcccgu agggccagc 19

<210> 215

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

cuggcccuac gggcaccgg 19

<210> 216

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

ccggugcccg uagggccag 19

<210> 217

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 217

ggcccuacgg gcaccggug 19

<210> 218

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 218

caccggugcc cguagggcc 19

<210> 219

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

ccacucauuc uuggcagga 19

<210> 220

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

uccugccaag aaugagugg 19

<210> 221

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

ccuacgggca ccggugaau 19

<210> 222

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

auucaccggu gcccguagg 19

<210> 223

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

cuacgggcac cggugaauc 19

<210> 224

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 224

gauucaccgg ugcccguag 19

<210> 225

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 225

uacgggcacc ggugaaucc 19

<210> 226

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

ggauucaccg gugcccgua 19

<210> 227

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

acgggcaccg gugaaucca 19

<210> 228

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

uggauucacc ggugcccgu 19

<210> 229

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

gcaccgguga auccaagug 19

<210> 230

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

cacuuggauu caccggugc 19

<210> 231

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

caccggugaa uccaagugu 19

<210> 232

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

acacuuggau ucaccggug 19

<210> 233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

uguggccaug cauguguuc 19

<210> 234

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

gaacacaugc auggccaca 19

<210> 235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

guggccaugc auguguuca 19

<210> 236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

ugaacacaug cauggccac 19

<210> 237

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

gccaugcaug uguucagaa 19

<210> 238

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

uucugaacac augcauggc 19

<210> 239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

uauuccacca cggcuguca 19

<210> 240

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

ugacagccgu gguggaaua 19

<210> 241

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

gucaucacca aucccaagg 19

<210> 242

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

ccuugggauu ggugaugac 19

<210> 243

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 243

guccucugau ggucaaagu 19

<210> 244

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 244

acuuugacca ucagaggac 19

<210> 245

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 245

gauggucaaa guucuagau 19

<210> 246

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

aucuagaacu uugaccauc 19

<210> 247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

augcuguccg aggcagucc 19

<210> 248

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

ggacugccuc ggacagcau 19

<210> 249

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

ccgugcaugu guucagaaa 19

<210> 250

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 250

uuucugaaca caugcacgg 19

<210> 251

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

agucuggaga gcugcaugg 19

<210> 252

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

ccaugcagcu cuccagacu 19

<210> 253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

caugggcuca caacugagg 19

<210> 254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

ccucaguugu gagcccaug 19

<210> 255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

ucucaucguc ugcuccucc 19

<210> 256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

ggaggagcag acgaugaga 19

<210> 257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

ccccauucca ugagcaugc 19

<210> 258

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

gcaugcucau ggaaugggg 19

<210> 259

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

gccccuacuc cuauuccac 19

<210> 260

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

guggaauagg aguaggggc 19

<210> 261

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

cuauuccacc acggcuguc 19

<210> 262

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

gacagccgug guggaauag 19

<210> 263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

cacggcuguc gucaccaau 19

<210> 264

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 264

auuggugacg acagccgug 19

<210> 265

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 265

aggacgaggg augggauuu 19

<210> 266

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

aaaucccauc ccucguccu 19

<210> 267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

ucaccucaua ugcuauguu 19

<210> 268

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

aacauagcau augagguga 19

<210> 269

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

ccucauaugc uauguuaga 19

<210> 270

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 270

ucuaacauag cauaugagg 19

<210> 271

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

auguuagaag uccaggcag 19

<210> 272

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 272

cugccuggac uucuaacau 19

<210> 273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

ucugaggcug gcccuacgg 19

<210> 274

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 274

ccguagggcc agccucaga 19

<210> 275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 275

ggcccuacgg gcaccggug 19

<210> 276

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

caccggugcc cguagggcc 19

<210> 277

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 277

gggcaccggu gaauccaag 19

<210> 278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

cuuggauuca ccggugccc 19

<210> 279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

ccaugcaugu guucagaaa 19

<210> 280

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

uuucugaaca caugcaugg 19

<210> 281

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 281

ccggugaauc caaguguccn n 21

<210> 282

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 282

ggacacuugg auucaccggn n 21

<210> 283

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 283

acucauucuu ggcaggaugn n 21

<210> 284

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 284

cauccugcca agaaugagun n 21

<210> 285

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 285

aaguguccuc ugauggucan n 21

<210> 286

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 286

ugaccaucag aggacacuun n 21

<210> 287

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 287

ucauucuugg caggauggcn n 21

<210> 288

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 288

gccauccugc caagaaugan n 21

<210> 289

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 289

aaguucuaga ugcuguccgn n 21

<210> 290

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 290

cggacagcau cuagaacuun n 21

<210> 291

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 291

guucuagaug cuguccgagn n 21

<210> 292

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 292

cucggacagc aucuagaacn n 21

<210> 293

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 293

cuagaugcug uccgaggcan n 21

<210> 294

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 294

ugccucggac agcaucuagn n 21

<210> 295

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 295

gaugcugucc gaggcagucn n 21

<210> 296

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 296

gacugccucg gacagcaucn n 21

<210> 297

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 297

cauucuuggc aggauggcun n 21

<210> 298

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 298

agccauccug ccaagaaugn n 21

<210> 299

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 299

ugcuguccga ggcaguccun n 21

<210> 300

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 300

aggacugccu cggacagcan n 21

<210> 301

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 301

ccgaggcagu ccugccaucn n 21

<210> 302

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 302

gauggcagga cugccucggn n 21

<210> 303

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 303

caguccugcc aucaaugugn n 21

<210> 304

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 304

cacauugaug gcaggacugn n 21

<210> 305

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 305

caauguggcc gugcaugugn n 21

<210> 306

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 306

cacaugcacg gccacauugn n 21

<210> 307

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 307

auguguucag aaaggcugcn n 21

<210> 308

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 308

gcagccuuuc ugaacacaun n 21

<210> 309

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 309

cagaagucca cucauucuun n 21

<210> 310

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 310

aagaaugagu ggacuucugn n 21

<210> 311

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 311

ggcaggaugg cuucucaucn n 21

<210> 312

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 312

gaugagaagc cauccugccn n 21

<210> 313

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 313

gagccauuug ccucugggan n 21

<210> 314

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 314

ucccagaggc aaauggcucn n 21

<210> 315

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 315

caggauggcu ucucaucgun n 21

<210> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 316

acgaugagaa gccauccugn n 21

<210> 317

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 317

aggauggcuu cucaucgucn n 21

<210> 318

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 318

gacgaugaga agccauccun n 21

<210> 319

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 319

agagcugcau gggcucacan n 21

<210> 320

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 320

ugugagccca ugcagcucun n 21

<210> 321

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 321

gcugcauggg cucacaacun n 21

<210> 322

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 322

aguugugagc ccaugcagcn n 21

<210> 323

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 323

ggauggcuuc ucaucgucun n 21

<210> 324

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 324

agacgaugag aagccauccn n 21

<210> 325

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 325

gcaugggcuc acaacugagn n 21

<210> 326

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 326

cucaguugug agcccaugcn n 21

<210> 327

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 327

augggcucac aacugaggan n 21

<210> 328

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 328

uccucaguug ugagcccaun n 21

<210> 329

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 329

ugggcucaca acugaggagn n 21

<210> 330

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 330

cuccucaguu gugagcccan n 21

<210> 331

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 331

gaggaauuug uagaagggan n 21

<210> 332

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 332

ucccuucuac aaauuccucn n 21

<210> 333

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 333

uuuguagaag ggauauacan n 21

<210> 334

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 334

uguauauccc uucuacaaan n 21

<210> 335

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 335
uuguagaagg gauauacaan n 21
<210> 336
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222
> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 336
uuguauaucc cuucuacaan n 21
<210> 337
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 337
uguagaaggg auauacaaan n 21
<210> 338
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 338

uuuguauauc ccuucuacan n 21

<210> 339

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 339

agaagggaua uacaaagugn n 21

<210> 340

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 340

cacuuuguau aucccuucun n 21

<210> 341

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 341

aaguggaaau agacaccaan n 21

<210> 342

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 342

uuggugucua uuuccacuun n 21

<210> 343

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 343

ggaaauagac accaaaucun n 21

<210> 344

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 344

agauuuggug ucuauuuccn n 21

<210> 345

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 345

gaaauagaca ccaaaucuun n 21

<210> 346

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 346

aagauuuggu gucuauuucn n 21

<210> 347

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 347

auagacacca aaucuuacun n 21

<210> 348

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 348

aguaagauuu ggugucuaun n 21

<210> 349

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 349

uagacaccaa aucuuacugn n 21

<210> 350

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 350

caguaagauu uggugucuan n 21

<210> 351

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 351

agacaccaaa ucuuacuggn n 21

<210> 352

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 352

ccaguaagau uuggugucun n 21

<210> 353

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 353

uuacuggaag gcacuuggcn n 21

<210> 354

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 354

gccaagugcc uuccaguaan n 21

<210> 355

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 355

uucucaucgu cugcuccucn n 21

<210> 356

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 356

gaggagcaga cgaugagaan n 21

<210> 357

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 357

ggaaggcacu uggcaucucn n 21

<210> 358

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 358

gagaugccaa gugccuuccn n 21

<210> 359

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 359

ggcacuuggc aucuccccan n 21

<210> 360

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222
> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 360
uggggagaug ccaagugccn n 21
<210> 361
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 361
ggcaucuccc cauuccaugn n 21
<210> 362
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (21)..(22)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 362
auggaauggg gagaugcctt nn 22
<210> 363
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 363

gcaucucccc auuccaugan n 21

<210> 364

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 364

ucauggaaug gggagaugcn n 21

<210> 365

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 365

caucucccca uuccaugagn n 21

<210> 366

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 366

cucauggaau ggggagaugn n 21

<210> 367

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 367

aucuccccau uccaugagcn n 21

<210> 368

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 368

gcucauggaa uggggagaun n 21

<210> 369

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 369

cuccccauuc caugagcaun n 21

<210> 370

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 370

augcucaugg aauggggagn n 21

<210> 371

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 371

cccauuccau gagcaugcan n 21

<210> 372

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 372

ugcaugcuca uggaaugggn n 21

<210> 373

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 373

ccaugagcau gcagaggugn n 21

<210> 374

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 374

caccucugca ugcucauggn n 21

<210> 375

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 375

agcaugcaga ggugguauun n 21

<210> 376

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 376

aauaccaccu cugcaugcun n 21

<210> 377

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 377

caugcagagg ugguauucan n 21

<210> 378

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 378

ugaauaccac cucugcaugn n 21

<210> 379

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 379

augcagaggu gguauucacn n 21

<210> 380

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 380

gugaauacca ccucugcaun n 21

<210> 381

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 381

ggugguauuc acagccaacn n 21

<210> 382

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 382

guuggcugug aauaccaccn n 21

<210> 383

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 383

gugguauuca cagccaacgn n 21

<210> 384

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 384

cguuggcugu gaauaccacn n 21

<210> 385

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 385

ugguauucac agccaacgan n 21

<210> 386

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 386

ucguuggcug ugaauaccan n 21

<210> 387

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 387

gguauucaca gccaacgacn n 21

<210> 388

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 388

gucguuggcu gugaauaccn n 21

<210> 389

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 389

guauucacag ccaacgacun n 21

<210> 390

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 390

agucguuggc ugugaauacn n 21

<210> 391

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 391

uauucacagc caacgacucn n 21

<210> 392

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 392

gagucguugg cugugaauan n 21

<210> 393

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 393

ucacagccaa cgacuccggn n 21

<210> 394

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 394

ccggagucgu uggcugugan n 21

<210> 395

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 395

ccccgccgcu acaccauugn n 21

<210> 396

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 396

caauggugua gcggcggggn n 21

<210> 397

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 397

gaaguccacu cauucuuggn n 21

<210> 398

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 398

ccaagaauga guggacuucn n 21

<210> 399

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 399

cccugcugag ccccuacucn n 21

<210> 400

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 400

gaguaggggc ucagcagggn n 21

<210> 401

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 401

cugagccccu acuccuauun n 21

<210> 402

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 402

aauaggagua ggggcucagn n 21

<210> 403

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 403

ugagccccua cuccuauucn n 21

<210> 404

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 404

gaauaggagu aggggcucan n 21

<210> 405

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 405

ccccuacucc uauuccaccn n 21

<210> 406

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 406

gguggaauag gaguaggggn n 21

<210> 407

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 407

cuacuccuau uccaccacgn n 21

<210> 408

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 408

cgugguggaa uaggaguagn n 21

<210> 409

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 409

uacuccuauu ccaccacggn n 21

<210> 410

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 410

ccguggugga auaggaguan n 21

<210> 411

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 411

acuccuauuc caccacggcn n 21

<210> 412

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 412

gccguggugg aauaggagun n 21

<210> 413

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 413

uccuauucca ccacggcugn n 21

<210> 414

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 414

cagccguggu ggaauaggan n 21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 415

uauuccacca cggcugucgn n 21

<210> 416

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 416

cgacagccgu gguggaauan n 21

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 417

auuccaccac ggcugucgun n 21

<210> 418

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 418

acgacagccg ugguggaaun n 21

<210> 419

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 419

caccacggcu gucgucaccn n 21

<210> 420

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 420

ggugacgaca gccguggugn n 21

<210> 421

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 421

accacggcug ucgucaccan n 21

<210> 422

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 422

uggugacgac agccguggun n 21

<210> 423

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 423

ccacggcugu cgucaccaan n 21

<210> 424

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 424

uuggugacga cagccguggn n 21

<210> 425

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 425

acggcugucg ucaccaaucn n 21

<210> 426

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 426

gauuggugac gacagccgun n 21

<210> 427

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 427

cggcugucgu caccaauccn n 21

<210> 428

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 428

ggauugguga cgacagccgn n 21

<210> 429

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 429

cgucaccaau cccaaggaan n 21

<210> 430

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 430

uuccuuggga uuggugacgn n 21

<210> 431

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 431

caaucccaag gaaugagggn n 21

<210> 432

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222
> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 432
cccucauucc uugggauugn n 21
<210> 433
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 433
ccugaaggac gagggauggn n 21
<210> 434
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 434
ccaucccucg uccuucaggn n 21
<210> 435
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 435

ggacgaggga ugggauuucn n 21

<210> 436

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 436

gaaaucccau cccucguccn n 21

<210> 437

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 437

aaguccacuc auucuuggcn n 21

<210> 438

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 438

gccaagaaug aguggacuun n 21

<210> 439

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 439

gggauuucau guaaccaagn n 21

<210> 440

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 440

cuugguuaca ugaaaucccn n 21

<210> 441

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 441

ggauuucaug uaaccaagan n 21

<210> 442

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 442

ucuugguuac augaaauccn n 21

<210> 443

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 443

ucauguaacc aagaguauun n 21

<210> 444

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 444

aauacucuug guuacaugan n 21

<210> 445

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 445

auguaaccaa gaguauuccn n 21

<210> 446

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 446

ggaauacucu ugguuacaun n 21

<210> 447

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 447

uguaaccaag aguauuccan n 21

<210> 448

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 448

uggaauacuc uugguuacan n 21

<210> 449

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 449

guaaccaaga guauuccaun n 21

<210> 450

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 450

auggaauacu cuugguuacn n 21

<210> 451

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 451

ugccuugcug gacugguaun n 21

<210> 452

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 452

auaccagucc agcaaggcan n 21

<210> 453

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 453

uaaagcagug uuuucaccun n 21

<210> 454

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 454

aggugaaaac acugcuuuan n 21

<210> 455

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 455

gccuugcugg acugguauun n 21

<210> 456

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 456

aauaccaguc cagcaaggcn n 21

<210> 457

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 457

uguuuucacc ucauaugcun n 21

<210> 458

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 458

agcauaugag gugaaaacan n 21

<210> 459

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 459

guuuucaccu cauaugcuan n 21

<210> 460

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 460

uagcauauga ggugaaaacn n 21

<210> 461

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 461

uuuucaccuc auaugcuaun n 21

<210> 462

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 462

auagcauaug aggugaaaan n 21

<210> 463

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 463

uucaccucau augcuaugun n 21

<210> 464

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 464

acauagcaua ugaggugaan n 21

<210> 465

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 465

caccucauau gcuauguuan n 21

<210> 466

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 466

uaacauagca uaugaggugn n 21

<210> 467

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400
> 467

ccuugcugga cugguauuun n 21

<210> 468

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 468

aaauaccagu ccagcaaggn n 21

<210> 469

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 469

auaugcuaug uuagaagucn n 21

<210> 470

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 470

gacuucuaac auagcauaun n 21

<210> 471

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 471

uaugcuaugu uagaaguccn n 21

<210> 472

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 472

ggacuucuaa cauagcauan n 21

<210> 473

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 473

ugcuauguua gaaguccagn n 21

<210> 474

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 474

cuggacuucu aacauagcan n 21

<210> 475

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 475

cuugcuggac ugguauuugn n 21

<210> 476

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 476

caaauaccag uccagcaagn n 21

<210> 477

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 477

aguccaggca gagacaauan n 21

<210> 478

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (21)..(22)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 478

auugucucug ccuggacutt nn 22

<210> 479

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 479

uccaggcaga gacaauaaan n 21

<210> 480

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 480

uuuauugucu cugccuggan n 21

<210> 481

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 481

gugaaaggca cuuuucauun n 21

<210> 482

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 482

aaugaaaagu gccuuucacn n 21

<210> 483

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 483

uggacuggua uuugugucun n 21

<210> 484

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 484

agacacaaau accaguccan n 21

<210> 485

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 485

gucugaggcu ggcccuacgn n 21

<210> 486

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 486

cguagggcca gccucagacn n 21

<210> 487

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 487

cugaggcugg cccuacgggn n 21

<210> 488

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 488

cccguagggc cagccucagn n 21

<210> 489

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 489

gaggcuggcc cuacgggcan n 21

<210> 490

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 490

ugcccguagg gccagccucn n 21

<210> 491

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 491

aggcuggccc uacgggcacn n 21

<210> 492

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 492

gugcccguag ggccagccun n 21

<210> 493

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 493

gcuggcccua cgggcaccgn n 21

<210> 494

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 494

cggugcccgu agggccagcn n 21

<210> 495

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 495

cuggcccuac gggcaccggn n 21

<210> 496

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 496

ccggugcccg uagggccagn n 21

<210> 497

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 497

ggcccuacgg gcaccggugn n 21

<210> 498

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 498

caccggugcc cguagggccn n 21

<210> 499

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 499

ccacucauuc uuggcaggan n 21

<210> 500

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 500

uccugccaag aaugaguggn n 21

<210> 501

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 501

ccuacgggca ccggugaaun n 21

<210> 502

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 502

auucaccggu gcccguaggn n 21

<210> 503

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 503

cuacgggcac cggugaaucn n 21

<210> 504

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222
> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 504
gauucaccgg ugcccguagn n 21
<210> 505
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 505
uacgggcacc ggugaauccn n 21
<210> 506
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 506
ggauucaccg gugcccguan n 21
<210> 507
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 507

acgggcaccg gugaauccan n 21

<210> 508

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 508

uggauucacc ggugcccgun n 21

<210> 509

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 509

gcaccgguga auccaagugn n 21

<210> 510

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 510

cacuuggauu caccggugcn n 21

<210> 511

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 511

caccggugaa uccaagugun n 21

<210> 512

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 512

acacuuggau ucaccggugn n 21

<210> 513

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 513

uguggccaug cauguguucn n 21

<210> 514

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 514

gaacacaugc auggccacan n 21

<210> 515

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 515

guggccaugc auguguucan n 21

<210> 516

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 516

ugaacacaug cauggccacn n 21

<210> 517

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 517

gccaugcaug uguucagaan n 21

<210> 518

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 518

uucugaacac augcauggcn n 21

<210> 519

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 519

uauuccacca cggcugucan n 21

<210> 520

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 520

ugacagccgu gguggaauan n 21

<210> 521

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 521

gucaucacca aucccaaggn n 21

<210> 522

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 522

ccuugggauu ggugaugacn n 21

<210> 523

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 523

guccucugau ggucaaagun n 21

<210> 524

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 524

acuuugacca ucagaggacn n 21

<210> 525

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 525

gauggucaaa guucuagaun n 21

<210> 526

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 526

aucuagaacu uugaccaucn n 21

<210> 527

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 527

augcuguccg aggcaguccn n 21

<210> 528

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 528

ggacugccuc ggacagcaun n 21

<210> 529

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 529

ccgugcaugu guucagaaan n 21

<210> 530

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 530

uuucugaaca caugcacggn n 21

<210> 531

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 531

agucuggaga gcugcauggn n 21

<210> 532

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 532

ccaugcagcu cuccagacun n 21

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 533

caugggcuca caacugaggn n 21

<210> 534

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 534

ccucaguugu gagcccaugn n 21

<210> 535

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 535

ucucaucguc ugcuccuccn n 21

<210> 536

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222
> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 536

ggaggagcag acgaugagan n 21

<210> 537

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 537

ccccauucca ugagcaugcn n 21

<210> 538

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 538

gcaugcucau ggaaaggggn n 21

<210> 539

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400
> 539

gccccuacuc cuauuccacn n 21

<210> 540

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 540

guggaauagg aguaggggcn n 21

<210> 541

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 541

cuauuccacc acggcugucn n 21

<210> 542

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 542

gacagccgug guggaauagn n 21

<210> 543

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 543

cacggcuguc gucaccaaun n 21

<210> 544

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 544

auuggugacg acagccgugn n 21

<210> 545

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 545

aggacgaggg augggauuun n 21

<210> 546

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 546

aaaucccauc ccucguccun n 21

<210> 547

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400

> 547

ucaccucaua ugcuauguun n 21

<210> 548

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 548

aacauagcau augaggugan n 21

<210> 549

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 549

ccucauaugc uauguuagan n 21

<210> 550

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 550

ucuaacauag cauaugaggn n 21

<210> 551

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 551

auguuagaag uccaggcagn n 21

<210> 552

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 552

cugccuggac uucuaacaun n 21

<210> 553

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 553

ucugaggcug gcccuacggn n 21

<210> 554

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 554
ccguagggcc agccucagan n 21
<210> 555
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400
> 555
ggcccuacgg gcaccggugn n 21
<210> 556
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 556
caccggugcc cguagggccn n 21

<210> 557

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 557

gggcaccggu gaauccaagn n 21

<210> 558

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 558

cuuggauuca ccggugcccn n 21

<210> 559

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 559

ccaugcaugu guucagaaan n 21

<210> 560

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<220><221> modified_base

<222

> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 560

uuucugaaca caugcauggn n 21

<210> 561

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 561

ccggugaauc caagugucct t 21

<210> 562

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 562

ggacacuugg auucaccggt t 21

<210> 563

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 563

acucauucuu ggcaggaugt t 21

<210> 564

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400
> 564

cauccugcca agaaugagut t 21

<210> 565

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 565

aaguguccuc ugauggucat t 21

<210> 566

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 566

ugaccaucag aggacacuut t 21

<210> 567

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 567

ucauucuugg caggauggct t 21

<210> 568

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 568

gccauccugc caagaaugat t 21

<210> 569

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 569

aaguucuaga ugcuguccgt t 21

<210> 570

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 570

cggacagcau cuagaacuut t 21

<210> 571

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 571

guucuagaug cuguccgagt t 21

<210> 572

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 572

cucggacagc aucuagaact t 21

<210> 573

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 573

cuagaugcug uccgaggcat t 21

<210> 574

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 574

ugccucggac agcaucuagt t 21

<210> 575

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 575

gaugcugucc gaggcaguct t 21

<210> 576

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 576

gacugccucg gacagcauct t 21

<210> 577

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 577

cauucuuggc aggauggcut t 21

<210> 578

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 578

agccauccug ccaagaaugt t 21

<210> 579

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 579

ugcuguccga ggcaguccut t 21

<210> 580

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 580

aggacugccu cggacagcat t 21

<210> 581

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 581
ccgaggcagu ccugccauct t 21
<210> 582
<211> 21
<212
> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 582
gauggcagga cugccucggt t 21
<210> 583
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 583
caguccugcc aucaaugugt t 21
<210> 584
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 584
cacauugaug gcaggacugt t 21
<210> 585
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 585

caauguggcc gugcaugugt t 21

<210> 586

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 586

cacaugcacg gccacauugt t 21

<210> 587

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 587

auguguucag aaaggcugct t 21

<210> 588

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 588

gcagccuuuc ugaacacaut t 21

<210> 589

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 589

cagaagucca cucauucuut t 21

<210> 590

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400

> 590

aagaaugagu ggacuucugt t 21

<210> 591

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 591

ggcaggaugg cuucucauct t 21

<210> 592

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 592

gaugagaagc cauccugcct t 21

<210> 593

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 593

gagccauuug ccucugggat t 21

<210> 594

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 594

ucccagaggc aaauggcuct t 21

<210> 595

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 595

caggauggcu ucucaucgut t 21

<210> 596

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 596

acgaugagaa gccauccugt t 21

<210> 597

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 597

aggauggcuu cucaucguct t 21

<210> 598

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 598

gacgaugaga agccauccut t 21

<210> 599

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 599

agagcugcau gggcucacat t 21

<210> 600

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 600

ugugagccca ugcagcucut t 21

<210> 601

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 601

gcugcauggg cucacaacut t 21

<210> 602

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 602

aguugugagc ccaugcagct t 21

<210> 603

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 603

ggauggcuuc ucaucgucut t 21

<210> 604

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 604

agacgaugag aagccaucct t 21

<210> 605

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 605

gcaugggcuc acaacugagt t 21

<210> 606

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 606

cucaguugug agcccaugct t 21

<210> 607

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 607

augggcucac aacugaggat t 21

<210> 608

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 608

uccucaguug ugagcccaut t 21

<210> 609

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 609

ugggcucaca acugaggagt t 21

<210> 610

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 610

cuccucaguu gugagcccat t 21

<210> 611

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 611

gaggaauuug uagaagggat t 21

<210> 612

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 612

ucccuucuac aaauuccuct t 21

<210> 613

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 613

uuuguagaag ggauauacat t 21

<210> 614

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 614

uguauauccc uucuacaaat t 21

<210> 615

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 615

uuguagaagg gauauacaat t 21

<210> 616

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400
> 616

uuguauaucc cuucuacaat t 21

<210> 617

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 617

uguagaaggg auauacaaat t 21

<210> 618

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 618
uuuguauauc ccuucuacat t 21

<210> 619
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 619
agaagggaua uacaaagugt t 21
<210> 620
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 620
cacuuuguau aucccuucut t 21
<210> 621
<211> 21
<212
> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 621
aaguggaaau agacaccaat t 21
<210> 622
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 622

uuggugucua uuuccacuut t 21

<210> 623

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 623

ggaaauagac accaaaucut t 21

<210> 624

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 624

agauuuggug ucuauuucct t 21

<210> 625

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 625

gaaauagaca ccaaaucuut t 21

<210> 626

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 626

aagauuuggu gucuauuuct t 21

<210> 627

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 627

auagacacca aaucuuacut t 21

<210> 628

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 628

aguaagauuu ggugucuaut t 21

<210> 629

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 629

uagacaccaa aucuuacugt t 21

<210> 630

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 630

caguaagauu uggugucuat t 21

<210> 631

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 631

agacaccaaa ucuuacuggt t 21

<210> 632

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 632

ccaguaagau uuggugucut t 21

<210> 633

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 633

uuacuggaag gcacuuggct t 21

<210> 634

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 634

gccaagugcc uuccaguaat t 21

<210> 635

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 635

uucucaucgu cugcuccuct t 21

<210> 636

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 636

gaggagcaga cgaugagaat t 21

<210> 637

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 637

ggaaggcacu uggcaucuct t 21

<210> 638

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 638

gagaugccaa gugccuucct t 21

<210> 639

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 639

ggcacuuggc aucuccccat t 21

<210> 640

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 640

uggggagaug ccaagugcct t 21

<210> 641

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 641

ggcaucuccc cauuccaugt t 21

<210> 642

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 642

auggaauggg gagaugcctt tt 22

<210> 643

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 643

gcaucucccc auuccaugat t 21

<210> 644

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 644

ucauggaaug gggagaugct t 21

<210> 645

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 645

caucucccca uuccaugagt t 21

<210> 646

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 646

cucauggaau ggggagaugt t 21

<210> 647

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 647

aucucccau uccaugagct t 21

<210> 648

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 648

gcucauggaa uggggagaut t 21

<210> 649

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 649

cuccccauuc caugagcaut t 21

<210> 650

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 650

augcucaugg aauggggagt t 21

<210> 651

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 651

cccauuccau gagcaugcat t 21

<210> 652

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 652

ugcaugcuca uggaaugggt t 21

<210> 653

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 653

ccaugagcau gcagaggugt t 21

<210> 654

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 654

caccucugca ugcucauggt t 21

<210> 655

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400
> 655
agcaugcaga ggugguauut t 21
<210> 656
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 656
aauaccaccu cugcaugcut t 21
<210> 657
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 657
caugcagagg ugguauucat t 21

<210> 658
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 658
ugaauaccac cucugcaugt t 21
<210> 659
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 659

augcagaggu gguauucact t 21

<210> 660

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 660

gugaauacca ccucugcaut t 21

<210> 661

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 661

ggugguauuc acagccaact t 21

<210> 662

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 662

guuggcugug aauaccacct t 21

<210> 663

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 663

gugguauuca cagccaacgt t 21

<210> 664

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>
/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 664

cguuggcugu gaauaccact t 21

<210> 665

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 665

ugguauucac agccaacgat t 21

<210> 666

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 666

ucguuggcug ugaauaccat t 21

<210> 667

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 667

gguauucaca gccaacgact t 21

<210> 668

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 668

gucguuggcu gugaauacct t 21

<210> 669

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 669

guauucacag ccaacgacut t 21

<210> 670

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 670

agucguuggc ugugaauact t 21

<210> 671

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 671

uauucacagc caacgacuct t 21

<210> 672

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 672

gagucguugg cugugaauat t 21

<210> 673

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 673

ucacagccaa cgacuccggt t 21

<210> 674

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 674

ccggagucgu uggcugugat t 21

<210> 675

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 675

ccccgccgcu acaccauugt t 21

<210> 676

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 676

caauggugua gcggcggggt t 21

<210> 677

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 677

gaaguccacu cauucuuggt t 21

<210> 678

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 678

ccaagaauga guggacuuct t 21

<210> 679

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 679

cccugcugag ccccuacuct t 21

<210> 680

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 680

gaguaggggc ucagcagggt t 21

<210> 681

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 681

cugagccccu acuccuauut t 21

<210> 682

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 682

aauaggagua ggggcucagt t 21

<210> 683

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 683

ugagccccua cuccuauuct t 21

<210> 684

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 684

gaauaggagu aggggcucat t 21

<210> 685

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 685

ccccuacucc uauuccacct t 21

<210> 686

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 686

gguggaauag gaguaggggt t 21

<210> 687

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 687

cuacuccuau uccaccacgt t 21

<210> 688

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 688

cgugguggaa uaggaguagt t 21

<210> 689

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 689

uacuccuauu ccaccacggt t 21

<210> 690

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 690

ccguggugga auaggaguat t 21

<210> 691

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 691

acuccuauuc caccacggct t 21

<210> 692

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 692

gccguggugg aauaggagut t 21

<210> 693

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 693

uccuauucca ccacggcugt t 21

<210> 694

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 694

cagccguggu ggaauaggat t 21

<210> 695

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 695

uauuccacca cggcugucgt t 21

<210> 696

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 696

cgacagccgu gguggaauat t 21

<210> 697

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 697

auuccaccac ggcugucgut t 21

<210> 698

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 698

acgacagccg ugguggaaut t 21

<210> 699

<211> 21

<212
> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 699

caccacggcu gucgucacct t 21

<210> 700

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 700

ggugacgaca gccguggugt t 21

<210> 701

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 701

accacggcug ucgucaccat t 21

<210> 702

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 702

uggugacgac agccguggut t 21

<210> 703

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 703

ccacggcugu cgucaccaat t 21

<210> 704

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 704

uuggugacga cagccguggt t 21

<210> 705

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 705

acggcugucg ucaccaauct t 21

<210> 706

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 706

gauuggugac gacagccgut t 21

<210> 707

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 707

cggcugucgu caccaaucct t 21

<210> 708

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 708

ggauugguga cgacagccgt t 21

<210> 709

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 709

cgucaccaau cccaaggaat t 21

<210> 710

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 710

uuccuuggga uuggugacgt t 21

<210> 711

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 711

caaucccaag gaaugagggt t 21

<210> 712

<211> 21

<212
> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 712

cccucauucc uugggauugt t 21

<210> 713

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 713

ccugaaggac gagggauggt t 21

<210> 714

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 714
ccaucccucg uccuucaggt t 21
<210> 715
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 715
ggacgaggga ugggauuuct t 21
<210> 716
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223>
/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 716
gaaaucccau cccucgucct t 21
<210> 717
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 717
aaguccacuc auucuuggct t 21
<210> 718
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 718

gccaagaaug aguggacuut t 21

<210> 719

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 719

gggauuucau guaaccaagt t 21

<210> 720

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 720

cuugguuaca ugaaauccct t 21

<210> 721

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 721

ggauuucaug uaaccaagat t 21

<210> 722

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 722

ucuugguuac augaaaucct t 21

<210> 723

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 723

ucauguaacc aagaguauut t 21

<210> 724

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 724

aauacucuug guuacaugat t 21

<210> 725

<211> 21

<212
> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 725

auguaaccaa gaguauucct t 21

<210> 726

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 726

ggaauacucu ugguuacaut t 21

<210> 727

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 727

uguaaccaag aguauuccat t 21

<210> 728

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 728

uggaauacuc uugguuacat t 21

<210> 729

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 729

guaaccaaga guauuccaut t 21

<210> 730

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 730

auggaauacu cuugguuact t 21

<210> 731

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 731

ugccuugcug gacugguaut t 21

<210> 732

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 732

auaccagucc agcaaggcat t 21

<210> 733

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 733

uaaagcagug uuuucaccut t 21

<210> 734

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 734

aggugaaaac acugcuuuat t 21

<210> 735

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 735

gccuugcugg acugguauut t 21

<210> 736

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 736

aauaccaguc cagcaaggct t 21

<210> 737

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 737

uguuuucacc ucauaugcut t 21

<210> 738

<211> 21

<212
> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 738

agcauaugag gugaaaacat t 21

<210> 739

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 739

guuuucaccu cauaugcuat t 21

<210> 740

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 740

uagcauauga ggugaaaact t 21

<210> 741

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 741

uuuucaccuc auaugcuaut t 21

<210> 742

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 742

auagcauaug aggugaaaat t 21

<210> 743

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 743

uucaccucau augcuaugut t 21

<210> 744

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 744

acauagcaua ugaggugaat t 21

<210> 745

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 745

caccucauau gcuauguuat t 21

<210> 746

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 746

uaacauagca uaugaggugt t 21

<210> 747

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 747

ccuugcugga cugguauuut t 21

<210> 748

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 748

aaauaccagu ccagcaaggt t 21

<210> 749

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 749

auaugcuaug uuagaaguct t 21

<210> 750

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 750

gacuucuaac auagcauaut t 21

<210> 751

<211> 21

<212
> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 751
uaugcuaugu uagaagucct t 21
<210> 752
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 752
ggacuucuaa cauagcauat t 21
<210> 753
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 753
ugcuauguua gaaguccagt t 21
<210> 754
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 754
cuggacuucu aacauagcat t 21
<210> 755
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 755

cuugcuggac ugguauuugt t 21

<210> 756

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 756

caaauaccag uccagcaagt t 21

<210> 757

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 757

aguccaggca gagacaauat t 21

<210> 758

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 758

auugucucug ccuggacutt tt 22

<210> 759

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 759

uccaggcaga gacaauaaat t 21

<210> 760

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 760

uuuauugucu cugccuggat t 21

<210> 761

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 761

gugaaaggca cuuuucauut t 21

<210> 762

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 762

aaugaaaagu gccuuucact t 21

<210> 763

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 763

uggacuggua uuugugucut t 21

<210> 764

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 764

agacacaaau accaguccat t 21

<210> 765

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 765

gucugaggcu ggcccuacgt t 21

<210> 766

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 766
cguagggcca gccucagact t 21
<210> 767
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 767
cugaggcugg cccuacgggt t 21
<210> 768
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223>
/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 768
cccguagggc cagccucagt t 21
<210> 769
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 769
gaggcuggcc cuacgggcat t 21

<210> 770

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 770

ugcccguagg gccagccuct t 21

<210> 771

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 771

aggcuggccc uacgggcact t 21

<210> 772

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 772

gugcccguag ggccagccut t 21

<210> 773

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 773

gcuggcccua cgggcaccgt t 21

<210> 774

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 774

cggugcccgu agggccagct t 21

<210> 775

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 775

cuggcccuac gggcaccggt t 21

<210> 776

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 776

ccggugcccg uagggccagt t 21

<210> 777

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 777

ggcccuacgg gcaccggugt t 21

<210> 778

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 778

caccggugcc cguagggcct t 21

<210> 779

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 779

ccacucauuc uuggcaggat t 21

<210> 780

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 780

uccugccaag aaugaguggt t 21

<210> 781

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 781

ccuacgggca ccggugaaut t 21

<210> 782

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 782

auucaccggu gcccguaggt t 21

<210> 783

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 783

cuacgggcac cggugaauct t 21

<210> 784

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 784

gauucaccgg ugcccguagt t 21

<210> 785

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 785

uacgggcacc ggugaaucct t 21

<210> 786

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 786

ggauucaccg gugcccguat t 21

<210> 787

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 787

acgggcaccg gugaauccat t 21

<210> 788

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 788

uggauucacc ggugcccgut t 21

<210> 789

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 789

gcaccgguga auccaagugt t 21

<210> 790

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 790

cacuuggauu caccggugct t 21

<210> 791

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 791

caccggugaa uccaagugut t 21

<210> 792

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 792

acacuuggau ucaccggugt t 21

<210> 793

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 793

uguggccaug cauguguuct t 21

<210> 794

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 794

gaacacaugc auggccacat t 21

<210> 795

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 795

guggccaugc auguguucat t 21

<210> 796

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 796

ugaacacaug cauggccact t 21

<210> 797

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 797

gccaugcaug uguucagaat t 21

<210> 798

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 798

uucugaacac augcauggct t 21

<210> 799

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 799
uauuccacca cggcugucat t 21
<210> 800
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 800
ugacagccgu gguggaauat t 21

<210> 801
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 801
gucaucacca aucccaaggt t 21
<210> 802
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 802
ccuugggauu ggugaugact t 21
<210> 803
<211> 21
<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 803

guccucugau ggucaaagut t 21

<210> 804

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 804

acuuugacca ucagaggact t 21

<210> 805

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 805

gauggucaaa guucuagaut t 21

<210> 806

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 806

aucuagaacu uugaccauct t 21

<210> 807

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 807

augcuguccg aggcagucct t 21

<210> 808

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 808

ggacugccuc ggacagcaut t 21

<210> 809

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 809

ccgugcaugu guucagaaat t 21

<210> 810

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 810

uuucugaaca caugcacggt t 21

<210> 811

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 811

agucuggaga gcugcauggt t 21

<210> 812

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 812

ccaugcagcu cuccagacut t 21

<210> 813

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 813

caugggcuca caacugaggt t 21

<210> 814

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 814

ccucaguugu gagcccaugt t 21

<210> 815

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 815

ucucaucguc ugcuccucct t 21

<210> 816

<211> 21

<212
> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 816

ggaggagcag acgaugagat t 21

<210> 817

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 817

ccccauucca ugagcaugct t 21

<210> 818

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 818

gcaugcucau ggaaaggggt t 21

<210> 819

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 819

gccccuacuc cuauuccact t 21

<210> 820

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>
/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 820

guggaauagg aguaggggct t 21

<210> 821

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 821

cuauuccacc acggcuguct t 21

<210> 822

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 822

gacagccgug guggaauagt t 21

<210> 823

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 823

cacggcuguc gucaccaaut t 21

<210> 824

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 824

auuggugacg acagccgugt t 21

<210> 825

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 825

aggacgaggg augggauuut t 21

<210> 826

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 826

aaaucccauc ccucguccut t 21

<210> 827

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 827

ucaccucaua ugcuauguut t 21

<210> 828

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 828

aacauagcau augaggugat t 21

<210> 829

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 829

ccucauaugc uauguuagat t 21

<210> 830

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 830

ucuaacauag cauaugaggt t 21

<210> 831

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 831

auguuagaag uccaggcagt t 21

<210> 832

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 832

cugccuggac uucuaacaut t 21

<210> 833

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 833

ucugaggcug gcccuacggt t 21

<210> 834

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 834

ccguagggcc agccucagat t 21

<210> 835

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 835

ggcccuacgg gcaccggugt t 21

<210> 836

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 836
caccggugcc cguagggcct t 21
<210> 837
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400
> 837
gggcaccggu gaauccaagt t 21
<210> 838
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 838
cuuggauuca ccggugccct t 21
<210> 839
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 839
ccaugcaugu guucagaaat t 21

<210> 840
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 840

uuucugaaca caugcauggt t 21

<210> 841

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 841

ccggugaauc caagugucct t 21

<210> 842

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 842

ggacacuugg auucaccggt t 21

<210> 843

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 843

acucauucuu ggcaggaugt t 21

<210> 844

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 844

cauccugcca agaaugagut t 21

<210> 845

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 845

aaguguccuc ugauggucat t 21

<210> 846

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 846

ugaccaucag aggacacuut t 21

<210> 847

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 847

ucauucuugg caggauggct t 21

<210> 848

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 848

gccauccugc caagaaugat t 21

<210> 849

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 849

aaguucuaga ugcuguccgt t 21

<210> 850

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 850

cggacagcau cuagaacuut t 21

<210> 851

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 851

guucuagaug cuguccgagt t 21

<210> 852

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 852

cucggacagc aucuagaact t 21

<210> 853

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 853

cuagaugcug uccgaggcat t 21

<210> 854

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 854

ugccucggac agcaucuagt t 21

<210> 855

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 855

gaugcugucc gaggcaguct t 21

<210> 856

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 856

gacugccucg gacagcauct t 21

<210> 857

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 857

cauucuuggc aggauggcut t 21

<210> 858

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 858

agccauccug ccaagaaugt t 21

<210> 859

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 859

ugcuguccga ggcaguccut t 21

<210> 860

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 860

aggacugccu cggacagcat t 21

<210> 861

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 861

ccgaggcagu ccugccauct t 21

<210> 862

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 862

gauggcagga cugccucggt t 21

<210> 863

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 863

caguccugcc aucaaugugt t 21

<210> 864

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 864

cacauugaug gcaggacugt t 21

<210> 865

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 865

caauguggcc gugcaugugt t 21

<210> 866

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 866

cacaugcacg gccacauugt t 21

<210> 867

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 867

auguguucag aaaggcugct t 21

<210> 868

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 868

gcagccuuuc ugaacacaut t 21

<210> 869

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 869

cagaagucca cucauucuut t 21

<210> 870

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 870

aagaaugagu ggacuucugt t 21

<210> 871

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 871

ggcaggaugg cuucucauct t 21

<210> 872

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>
/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 872

gaugagaagc cauccugcct t 21

<210> 873

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 873

gagccauuug ccucugggat t 21

<210> 874

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 874

ucccagaggc aaauggcuct t 21

<210> 875

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 875

caggauggcu ucucaucgut t 21

<210> 876

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 876

acgaugagaa gccauccugt t 21

<210> 877

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 877

aggauggcuu cucaucguct t 21

<210> 878

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 878

gacgaugaga agccauccut t 21

<210> 879

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 879

agagcugcau gggcucacat t 21

<210> 880

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 880

ugugagccca ugcagcucut t 21

<210> 881

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 881

gcugcauggg cucacaacut t 21

<210> 882

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 882

aguugugagc ccaugcagct t 21

<210> 883

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 883

ggauggcuuc ucaucgucut t 21

<210> 884

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 884

agacgaugag aagccaucct t 21

<210> 885

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 885

gcaugggcuc acaacugagt t 21

<210> 886

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 886

cucaguugug agcccaugct t 21

<210> 887

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 887

augggcucac aacugaggat t 21

<210> 888

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 888

uccucaguug ugagcccaut t 21

<210> 889

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400
> 889

ugggcucaca acugaggagt t 21

<210> 890

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 890

cuccucaguu gugagcccat t 21

<210> 891

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 891

gaggaauuug uagaagggat t 21

<210> 892

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 892

ucccuucuac aaauuccuct t 21

<210> 893

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 893

uuuguagaag ggauauacat t 21

<210> 894

<211> 21

<212
> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 894

uguauauccc uucuacaaat t 21

<210> 895

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 895

uuguagaagg gauauacaat t 21

<210> 896

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 896

uuguauaucc cuucuacaat t 21

<210> 897

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 897

uguagaaggg auauacaaat t 21

<210> 898

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 898

uuuguauauc ccuucuacat t 21

<210> 899

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 899

agaagggaua uacaaagugt t 21

<210> 900

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 900

cacuuuguau aucccuucut t 21

<210> 901

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 901

aaguggaaau agacaccaat t 21

<210> 902

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 902

uuggugucua uuuccacuut t 21

<210> 903

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 903

ggaaauagac accaaaucut t 21

<210> 904

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 904

agauuuggug ucuauuucct t 21

<210> 905

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 905

gaaauagaca ccaaaucuut t 21

<210> 906

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 906

aagauuuggu gucuauuuct t 21

<210> 907

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 907

auagacacca aaucuuacut t 21

<210> 908

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 908

aguaagauuu ggugucuaut t 21

<210> 909

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 909

uagacaccaa aucuuacugt t 21

<210> 910

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 910

caguaagauu uggugucuat t 21

<210> 911

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 911

agacaccaaa ucuuacuggt t 21

<210> 912

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 912

ccaguaagau uuggugucut t 21

<210> 913

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 913

uuacuggaag gcacuuggct t 21

<210> 914

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 914

gccaagugcc uuccaguaat t 21

<210> 915

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 915

uucucaucgu cugcuccuct t 21

<210> 916

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 916

gaggagcaga cgaugagaat t 21

<210> 917

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 917

ggaaggcacu uggcaucuct t 21

<210> 918

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 918

gagaugccaa gugccuucct t 21

<210> 919

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 919

ggcacuuggc aucuccccat t 21

<210> 920

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 920

uggggagaug ccaagugcct t 21

<210> 921

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 921
ggcaucuccc cauuccaugt t 21
<210> 922
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 922
cauggaaugg ggagaugcct t 21
<210> 923
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 923
gcaucucccc auuccaugat t 21
<210> 924
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223>
/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 924
ucauggaaug gggagaugct t 21
<210> 925
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 925

caucucccca uuccaugagt t 21

<210> 926

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 926

cucauggaau ggggagaugt t 21

<210> 927

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 927

aucucccau uccaugagct t 21

<210> 928

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 928

gcucauggaa uggggagaut t 21

<210> 929

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 929

cucccccauuc caugagcaut t 21

<210> 930

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 930

augcucaugg aaugggggagt t 21

<210> 931

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 931

cccauuccau gagcaugcat t 21

<210> 932

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 932

ugcaugcuca uggaaugggt t 21

<210> 933

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 933

ccaugagcau gcagaggugt t 21

<210> 934

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 934

caccucugca ugcucauggt t 21

<210> 935

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 935

agcaugcaga ggugguauut t 21

<210> 936

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 936

aauaccaccu cugcaugcut t 21

<210> 937

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 937

caugcagagg ugguauucat t 21

<210> 938

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 938

ugaauaccac cucugcaugt t 21

<210> 939

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 939

augcagaggu gguauucact t 21

<210> 940

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 940

gugaauacca ccucugcaut t 21

<210> 941

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 941

ggugguauuc acagccaact t 21

<210> 942

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 942

guuggcugug aauaccacct t 21

<210> 943

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 943

gugguauuca cagccaacgt t 21

<210> 944

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 944

cguuggcugu gaauaccact t 21

<210> 945

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 945

ugguauucac agccaacgat t 21

<210> 946

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 946

ucguuggcug ugaauaccat t 21

<210> 947

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 947

gguauucaca gccaacgact t 21

<210> 948

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 948

gucguuggcu gugaauacct t 21

<210> 949

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 949

guauucacag ccaacgacut t 21

<210> 950

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 950

agucguuggc ugugaauact t 21

<210> 951

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 951

uauucacagc caacgacuct t 21

<210> 952

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 952

gagucguugg cugugaauat t 21

<210> 953

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 953

ucacagccaa cgacuccggt t 21

<210> 954

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 954

ccggagucgu uggcugugat t 21

<210> 955

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 955

ccccgccgcu acaccauugt t 21

<210> 956

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 956

caauggugua gcggcggggt t 21

<210> 957

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 957

gaaguccacu cauucuuggt t 21

<210> 958

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 958
ccaagaauga guggacuuct t 21
<210> 959
<211> 21
<212
> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 959
cccugcugag ccccuacuct t 21
<210> 960
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 960
gaguaggggc ucagcagggt t 21
<210> 961
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 961
cugagccccu acuccuauut t 21
<210> 962
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 962

aauaggagua ggggcucagt t 21

<210> 963

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 963

ugagccccua cuccuauuct t 21

<210> 964

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 964

gaauaggagu aggggcucat t 21

<210> 965

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 965

ccccuacucc uauuccacct t 21

<210> 966

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 966

gguggaauag gaguaggggt t 21

<210> 967

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400
> 967

cuacuccuau uccaccacgt t 21

<210> 968

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 968

cgugguggaa uaggaguagt t 21

<210> 969

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 969

uacuccuauu ccaccacggt t 21

<210> 970

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 970

ccguggugga auaggaguat t 21

<210> 971

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 971

acuccuauuc caccacggct t 21

<210> 972

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 972

gccguggugg aauaggagut t 21

<210> 973

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 973

uccuauucca ccacggcugt t 21

<210> 974

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 974

cagccguggu ggaauaggat t 21

<210> 975

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 975

uauuccacca cggcugucgt t 21

<210> 976

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 976

cgacagccgu gguggaauat t 21

<210> 977

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 977

auuccaccac ggcugucgut t 21

<210> 978

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 978

acgacagccg ugguggaaut t 21

<210> 979

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 979

caccacggcu gucgucacct t 21

<210> 980

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400

> 980

ggugacgaca gccguggugt t 21

<210> 981

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 981

accacggcug ucgucaccat t 21

<210> 982

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 982

uggugacgac agccguggut t 21

<210> 983

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 983

ccacggcugu cgucaccaat t 21

<210> 984

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 984

uuggugacga cagccguggt t 21

<210> 985

<211> 21

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 985

acggcugucg ucaccaauct t 21

<210> 986

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 986

gauuggugac gacagccgut t 21

<210> 987

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 987

cggcugucgu caccaaucct t 21

<210> 988

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 988

ggauugguga cgacagccgt t 21

<210> 989

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 989

cgucaccaau cccaaggaat t 21

<210> 990

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 990

uuccuuggga uuggugacgt t 21

<210> 991

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 991

caaucccaag gaaugagggt t 21

<210> 992

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 992

cccucauucc uugggauugt t 21

<210> 993

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400

> 993

ccugaaggac gagggauggt t 21

<210> 994

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 994

ccaucccucg uccuucaggt t 21

<210> 995

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 995
ggacgaggga ugggauuuct t 21

<210> 996
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 996
gaaaucccau cccucgucct t 21
<210> 997
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 997
aaguccacuc auucuuggct t 21
<210> 998
<211> 21
<212
> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 998
gccaagaaug aguggacuut t 21
<210> 999
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 999

gggauuucau guaaccaagt t 21

<210> 1000

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1000

cuugguuaca ugaaauccct t 21

<210> 1001

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1001

ggauuucaug uaaccaagat t 21

<210> 1002

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1002

ucuugguuac augaaaucct t 21

<210> 1003

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1003

ucauguaacc aagaguauut t 21

<210> 1004

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1004

aauacucuug guuacaugat t 21

<210> 1005

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1005

auguaaccaa gaguauucct t 21

<210> 1006

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1006

ggaauacucu ugguuacaut t 21

<210> 1007

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1007

uguaaccaag aguauuccat t 21

<210> 1008

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1008

uggaauacuc uuggguuacat t 21

<210> 1009

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1009

guaaccaaga guauuccaut t 21

<210> 1010

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1010

auggaauacu cuugguuact t 21

<210> 1011

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1011

ugccuugcug gacugguaut t 21

<210> 1012

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1012

auaccagucc agcaaggcat t 21

<210> 1013

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1013

uaaagcagug uuuucaccut t 21

<210> 1014

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1014

aggugaaaac acugcuuuat t 21

<210> 1015

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<
223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1015

gccuugcugg acugguauut t 21

<210> 1016

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1016

aauaccaguc cagcaaggct t 21

<210> 1017

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1017

uguuuucacc ucauaugcut t 21

<210> 1018

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1018

agcauaugag gugaaaacat t 21

<210> 1019

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1019

guuuucaccu cauaugcuat t 21

<210> 1020

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1020

uagcauauga ggugaaaact t 21

<210> 1021

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1021

uuuucaccuc auaugcuaut t 21

<210> 1022

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1022

auagcauaug aggugaaaat t 21

<210> 1023

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1023

uucaccucau augcuaugut t 21

<210> 1024

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1024

acauagcaua ugaggugaat t 21

<210> 1025

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1025

caccucauau gcuauguuat t 21

<210> 1026

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1026

uaacauagca uaugaggugt t 21

<210> 1027

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1027

ccuugcugga cugguauuut t 21

<210> 1028

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1028

aaauaccagu ccagcaaggt t 21

<210> 1029

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1029

auaugcuaug uuagaaguct t 21

<210> 1030

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1030

gacuucuaac auagcauaut t 21

<210> 1031

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1031

uaugcuaugu uagaagucct t 21

<210> 1032

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1032
ggacuucuaa cauagcauat t 21
<210> 1033
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1033
ugcuauguua gaaguccagt t 21
<210> 1034
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1034
cuggacuucu aacauagcat t 21

<210> 1035
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1035
cuugcuggac ugguauuugt t 21
<210> 1036
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1036

caaauaccag uccagcaagt t 21

<210> 1037

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1037

aguccaggca gagacaauat t 21

<210> 1038

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1038

uauugucucu gccuggacut t 21

<210> 1039

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1039

uccaggcaga gacaauaaat t 21

<210> 1040

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1040

uuuauugucu cugccuggat t 21

<210> 1041

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<
223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1041

gugaaaggca cuuuucauut t 21

<210> 1042

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1042

aaugaaaagu gccuuucact t 21

<210> 1043

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1043

uggacuggua uuugugucut t 21

<210> 1044

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1044

agacacaaau accaguccat t 21

<210> 1045

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1045

gucugaggcu ggcccuacgt t 21

<210> 1046

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1046

cguagggcca gccucagact t 21

<210> 1047

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1047

cugaggcugg cccuacgggt t 21

<210> 1048

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1048

cccguagggc cagccucagt t 21

<210> 1049

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1049

gaggcuggcc cuacgggcat t 21

<210> 1050

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1050

ugcccguagg gccagccuct t 21

<210> 1051

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1051

aggcuggccc uacgggcact t 21

<210> 1052

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1052

gugcccguag ggccagccut t 21

<210> 1053

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1053

gcuggcccua cgggcaccgt t 21

<210> 1054

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1054

cggugcccgu agggccagct t 21

<210> 1055

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1055

cuggcccuac gggcaccggt t 21

<210> 1056

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1056

ccggugcccg uagggccagt t 21

<210> 1057

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1057

ggcccuacgg gcaccggugt t 21

<210> 1058

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1058

caccggugcc cguagggcct t 21

<210> 1059

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1059

ccacucauuc uuggcaggat t 21

<210> 1060

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1060

uccugccaag aaugaguggt t 21

<210> 1061

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1061

ccuacgggca ccggugaaut t 21

<210> 1062

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1062

auucaccggu gcccguaggt t 21

<210> 1063

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1063

cuacgggcac cggugaauct t 21

<210> 1064

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1064

gauucaccgg ugcccguagt t 21

<210> 1065

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1065

uacgggcacc ggugaaucct t 21

<210> 1066

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1066

ggauucaccg gugcccguat t 21

<210> 1067

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1067

acgggcaccg gugaauccat t 21

<210> 1068

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1068

uggauucacc ggugcccgut t 21

<210> 1069

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1069

gcaccgguga auccaagugt t 21

<210> 1070

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1070

cacuuggauu caccggugct t 21

<210> 1071

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1071

caccggugaa uccaagugut t 21

<210> 1072

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1072

acacuuggau ucaccggugt t 21

<210> 1073

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1073

uguggccaug cauguguuct t 21

<210> 1074

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1074

gaacacaugc auggccacat t 21

<210> 1075

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1075

guggccaugc auguguucat t 21

<210> 1076

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1076

ugaacacaug cauggccact t 21

<210> 1077

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1077

gccaugcaug uguucagaat t 21

<210> 1078

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1078

uucugaacac augcauggct t 21

<210> 1079

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1079

uauuccacca cggcugucat t 21

<210> 1080

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1080

ugacagccgu gguggaauat t 21

<210> 1081

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1081

gucaucacca aucccaaggt t 21

<210> 1082

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1082

ccuugggauu ggugaugact t 21

<210> 1083

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1083

guccucugau ggucaaagut t 21

<210> 1084

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1084

acuuugacca ucagaggact t 21

<210> 1085

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1085

gauggucaaa guucuagaut t 21

<210> 1086

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1086

aucuagaacu uugaccauct t 21

<210> 1087

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1087

augcuguccg aggcagucct t 21

<210> 1088

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1088

ggacugccuc ggacagcaut t 21

<210> 1089

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1089

ccgugcaugu guucagaaat t 21

<210> 1090

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1090

uuucugaaca caugcacggt t 21

<210> 1091

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1091
agucuggaga gcugcauggt t 21
<210> 1092
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1092
ccaugcagcu cuccagacut t 21
<210> 1093
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<
223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1093
caugggcuca caacugaggt t 21
<210> 1094
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1094
ccucaguugu gagcccaugt t 21
<210> 1095
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1095

ucucaucguc ugcuccucct t 21

<210> 1096

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1096

ggaggagcag acgaugagat t 21

<210> 1097

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1097

ccccauucca ugagcaugct t 21

<210> 1098

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1098

gcaugcucau ggaauggggt t 21

<210> 1099

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1099

gccccuacuc cuauuccact t 21

<210> 1100

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1100

guggaauagg aguaggggct t 21

<210> 1101

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1101

cuauuccacc acggcuguct t 21

<210> 1102

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1102

gacagccgug guggaauagt t 21

<210> 1103

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1103

cacggcuguc gucaccaaut t 21

<210> 1104

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1104

auuggugacg acagccgugt t 21

<210> 1105

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1105

aggacgaggg augggauuut t 21

<210> 1106

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1106

aaaucccauc ccucguccut t 21

<210> 1107

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1107

ucaccucaua ugcuauguut t 21

<210> 1108

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1108

aacauagcau augaggugat t 21

<210> 1109

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1109

ccucauaugc uauguuagat t 21

<210> 1110

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1110

ucuaacauag cauaugaggt t 21

<210> 1111

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1111

auguuagaag uccaggcagt t 21

<210> 1112

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1112

cugccuggac uucuaacaut t 21

<210> 1113

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1113

ucugaggcug gcccuacggt t 21

<210> 1114

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1114

ccguagggcc agccucagat t 21

<210> 1115

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1115

ggcccuacgg gcaccggugt t 21

<210> 1116

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1116

caccggugcc cguagggcct t 21

<210> 1117

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1117

gggcaccggu gaauccaagt t 21

<210> 1118

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1118

cuuggauuca ccggugccct t 21

<210> 1119

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1119

ccaugcaugu guucagaaat t 21

<210> 1120

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1120

uuucugaaca caugcauggt t 21

<210> 1121

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1121

guccucugau ggucaaagu 19

<210> 1122

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1122

acuuugacca ucagaggac 19

<210> 1123

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1123

uucuugcucu auaaaccgu 19

<210> 1124

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1124

acgguuuaua gagcaagaa 19

<210> 1125

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1125

cucuauaaac cguguuagc 19

<210> 1126

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1126

gcuaacacgg uuuauagag 19

<210> 1127

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1127

ucgccacuac accaucgca 19

<210> 1128

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1128

ugcgauggug uaguggcga 19

<210> 1129

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1129

ucuugcucua uaaaccgug 19

<210> 1130

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1130

cacgguuuau agagcaaga 19

<210> 1131

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1131

ugcucuauaa accguguua 19

<210> 1132

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1132

uaacacgguu uauagagca 19

<210> 1133

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1133

caguguucuu gcucuauaa 19

<210> 1134

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1134

uuauagagca agaacacug 19

<210> 1135

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1135

gcucuauaaa ccguguuag 19

<210> 1136

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1136

cuaacacggu uuauagagc 19

<210> 1137

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1137

ccuggaugcu guccgaggc 19

<210> 1138

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1138

gccucggaca gcauccagg 19

<210> 1139

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1139

ucugaugguc aaaguccug 19

<210> 1140

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1140

caggacuuug accaucaga 19

<210> 1141

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1141

cuggagagcu gcacgggcu 19

<210> 1142

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1142

agcccgugca gcucuccag 19

<210> 1143

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1143

ucuauaaacc guguuagca 19

<210> 1144

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1144

ugcuaacacg guuuauaga 19

<210> 1145

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1145

aacaguguuc uugcucuau 19

<210> 1146

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1146

auagagcaag aacacuguu 19

<210> 1147

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1147

cucugauggu caaaguccu 19

<210> 1148

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1148

aggacuuuga ccaucagag 19

<210> 1149

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1149

ugcuguccga ggcagcccu 19

<210> 1150

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1150

agggcugccu cggacagca 19

<210> 1151

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1151

gucuggagag cugcacggg 19

<210> 1152

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1152

cccgugcagc ucuccagac 19

<210> 1153

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1153

acaguguucu ugcucuaua 19

<210> 1154

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1154

uauagagcaa gaacacugu 19

<210> 1155

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1155

ccucugaugg ucaaagucc 19

<210> 1156

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1156

ggacuuugac caucagagg 19

<210> 1157

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1157

aguccuggau gcuguccga 19

<210> 1158

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1158

ucggacagca uccaggacu 19

<210> 1159

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1159

uugccucugg gaagaccgc 19

<210> 1160

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1160

gcggucuucc cagaggcaa 19

<210> 1161

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1161

uggagagcug cacgggcuc 19

<210> 1162

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1162

gagcccgugc agcucucca 19

<210> 1163

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1163

gagagcugca cgggcucac 19

<210> 1164

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1164

gugagcccgu gcagcucuc 19

<210> 1165

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1165

gagcugcacg ggcucacca 19

<210> 1166

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1166

uggugagccc gugcagcuc 19

<210> 1167

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1167

uacaccaucg cagcccugc 19

<210> 1168

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1168

gcagggcugc gauggugua 19

<210> 1169

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1169

guccuggaug cuguccgag 19

<210> 1170

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1170

cucggacagc auccaggac 19

<210> 1171

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1171

agagcugcac gggcucacc 19

<210> 1172

<211> 19

<212> RNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1172

ggugagcccg ugcagcucu 19

<210> 1173

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1173

guccucugau ggucaaagun n 21

<210> 1174

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1174

acuuugacca ucagaggacn n 21

<210> 1175

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1175

uucuugcucu auaaaccgun n 21

<210> 1176

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1176

acgguuuaua gagcaagaan n 21

<210> 1177

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1177

cucuauaaac cguguuagcn n 21

<210> 1178

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223

> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1178

gcuaacacgg uuuauagagn n 21

<210> 1179

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1179

ucgccacuac accaucgcan n 21

<210> 1180

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1180

ugcgauggug uaguggcgan n 21

<210> 1181

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1181

ucuugcucua uaaaccgugn n 21

<210> 1182

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1182

cacgguuuau agagcaagan n 21

<210> 1183

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1183

ugcucuauaa accguguuan n 21

<210> 1184

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221

> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1184

uaacacgguu uauagagcan n 21

<210> 1185

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1185

caguguucuu gcucuauaan n 21

<210> 1186

<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1186
uuauagagca agaacacugn n 21
<210> 1187
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1187
gcucuauaaa ccguguuagn n 21
<210> 1188
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1188

cuaacacggu uuauagagcn n 21

<210> 1189

<211> 21

<212

> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1189

ccuggaugcu guccgaggcn n 21

<210> 1190

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1190

gccucggaca gcauccaggn n 21

<210> 1191

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1191

ucugaugguc aaaguccugn n 21

<210> 1192

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1192

caggacuuug accaucagan n 21

<210> 1193

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1193

cuggagagcu gcacgggcun n 21

<210> 1194

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1194

agcccgugca gcucuccagn n 21

<210> 1195

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223

> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1195

ucuauaaacc guguuagcan n 21

<210> 1196

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1196

ugcuaacacg guuuauagan n 21

<210> 1197

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1197

aacaguguuc uugcucuaun n 21

<210> 1198

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1198

auagagcaag aacacuguun n 21

<210> 1199

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1199

cucugauggu caaaguccun n 21

<210> 1200

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1200

aggacuuuga ccaucagagn n 21

<210> 1201

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221

> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1201

ugcuguccga ggcagcccun n 21

<210> 1202

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1202

agggcugccu cggacagcan n 21

<210> 1203

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1203

gucuggagag cugcacgggn n 21

<210> 1204

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1204

cccgugcagc ucuccagacn n 21

<210> 1205

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1205

acaguguucu ugcucuauan n 21

<210> 1206

<211> 21

<212

> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1206

uauagagcaa gaacacugun n 21

<210> 1207

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1207

ccucugaugg ucaaaguccn n 21

<210> 1208

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1208

ggacuuugac caucagaggn n 21

<210> 1209

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1209

aguccuggau gcuguccgan n 21

<210> 1210

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1210

ucggacagca uccaggacun n 21

<210> 1211

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1211

uugccucugg gaagaccgcn n 21

<210> 1212

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223

> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1212

gcggucuucc cagaggcaan n 21

<210> 1213

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1213

uggagagcug cacgggcucn n 21

<210> 1214

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1214

gagcccgugc agcucuccan n 21

<210> 1215

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1215

gagagcugca cgggcucacn n 21

<210> 1216

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1216
gugagcccgu gcagcucucn n 21

<210> 1217
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<220><221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1217
gagcugcacg ggcucaccan n 21
<210> 1218
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<220><221
> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1218
uggugagccc gugcagcucn n 21
<210> 1219
<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1219

uacaccaucg cagcccugcn n 21

<210> 1220

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1220

gcagggcugc gaugguguan n 21

<210> 1221

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1221

guccuggaug cuguccgagn n 21

<210> 1222

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1222

cucggacagc auccaggacn n 21

<210> 1223

<211> 21

<212

> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1223

agagcugcac gggcucaccn n 21

<210> 1224

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1224

ggugagcccg ugcagcucun n 21

<210> 1225

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1225

guccucugau ggucaaagut t 21

<210> 1226

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1226

acuuugacca ucagaggact t 21

<210> 1227

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1227

uucuugcucu auaaaccgut t 21

<210> 1228

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1228

acgguuuaua gagcaagaat t 21

<210> 1229

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1229

cucuauaaac cguguuagct t 21

<210> 1230

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<

400> 1230

gcuaacacgg uuuauagagt t 21

<210> 1231

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1231

ucgccacuac accaucgcat t 21

<210> 1232

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400

> 1232

ugcgauggug uaguggcgat t 21

<210> 1233

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1233

ucuugcucua uaaaccgugt t 21

<210> 1234

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400>

1234

cacgguuuau agagcaagat t 21

<210> 1235

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1235

ugcucuauaa accguguuat t 21

<210> 1236

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1236

uaacacgguu uauagagcat t 21

<210> 1237

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1237

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 1238

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1238

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1239

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1239

gcucuauaaa ccguguuagt t 21

<210> 1240

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1240

cuaacacggu uuauagagct t 21

<

210> 1241

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1241

ccuggaugcu guccgaggct t 21

<210> 1242

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1242

gccucggaca gcauccaggt t 21

<210
> 1243
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<400> 1243
ucugaugguc aaaguccugt t 21
<210> 1244
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<400> 1244
caggacuuug accaucagat t 21
<210>
1245
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<400> 1245
cuggagagcu gcacgggcut t 21
<210> 1246
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1246

agcccgugca gcucuccagt t 21

<210> 1247

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1247

ucuauaaacc guguuagcat t 21

<210> 1248

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1248

ugcuaacacg guuuauagat t 21

<210> 1249

<

211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1249

aacaguguuc uugcucuaut t 21

<210> 1250

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1250

auagagcaag aacacuguut t 21

<210> 1251

<211
> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1251

cucugauggu caaaguccut t 21

<210> 1252

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1252

aggacuuuga ccaucagagt t 21

<210> 1253

<211>
21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1253

ugcuguccga ggcagcccut t 21

<210> 1254

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1254

agggcugccu cggacagcat t 21

<210> 1255

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1255

gucuggagag cugcacgggt t 21

<210> 1256

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1256

cccgugcagc ucuccagact t 21

<210> 1257

<211> 21

<

212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1257

acaguguucu ugcucuauat t 21

<210> 1258

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1258

uauagagcaa gaacacugut t 21

<210> 1259

<211> 21

<212

> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1259

ccucugaugg ucaaagucct t 21

<210> 1260

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1260

ggacuuugac caucagaggt t 21

<210> 1261

<211> 21

<212>

DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1261

aguccuggau gcuguccgat t 21

<210> 1262

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1262

ucggacagca uccaggacut t 21

<210> 1263

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1263

uugccucugg gaagaccgct t 21

<210> 1264

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1264

gcggucuucc cagaggcaat t 21

<210> 1265

<211> 21

<212> DNA

<

213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1265

uggagagcug cacgggcuct t 21

<210> 1266

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1266

gagcccgugc agcucuccat t 21

<210> 1267

<211> 21

<212> DNA

<213

> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1267

gagagcugca cgggcucact t 21

<210> 1268

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1268

gugagcccgu gcagcucuct t 21

<210> 1269

<211> 21

<212> DNA

<213>

Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1269

gagcugcacg ggcucaccat t 21

<210> 1270

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1270

uggugagccc gugcagcuct t 21

<210> 1271

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1271

uacaccaucg cagcccugct t 21

<210> 1272

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1272

gcagggcugc gaugguguat t 21

<210> 1273

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<

220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1273

guccuggaug cuguccgagt t 21

<210> 1274

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1274

cucggacagc auccaggact t 21

<210> 1275

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220

><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1275

agagcugcac gggcucacct t 21

<210> 1276

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1276

ggugagcccg ugcagcucut t 21

<210> 1277

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1277

guccucugau ggucaaagut t 21

<210> 1278

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1278

acuuugacca ucagaggact t 21

<210> 1279

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><

221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1279

uucuugcucu auaaaccgut t 21

<210> 1280

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1280

acgguuuaua gagcaagaat t 21

<210> 1281

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221
> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1281

cucuauaaac cguguuagct t 21

<210> 1282

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1282

gcuaacacgg uuuauagagt t 21

<210> 1283

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221>

source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1283

ucgccacuac accaucgcat t 21

<210> 1284

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1284

ugcgauggug uaguggcgat t 21

<210> 1285

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1285

ucuugcucua uaaaccgugt t 21

<210> 1286

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1286

cacgguuuau agagcaagat t 21

<210> 1287

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1287

ugcucuauaa accguguuat t 21

<210> 1288

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1288

uaacacgguu uauagagcat t 21

<210> 1289

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223

> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1289

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 1290

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1290

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1291

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223>

/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1291

gcucuauaaa ccguguuagt t 21

<210> 1292

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1292

cuaacacggu uuauagagct t 21

<210> 1293

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1293

ccuggaugcu guccgaggct t 21

<210> 1294

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<400> 1294
gccucggaca gcauccaggt t 21
<210> 1295
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1295
ucugaugguc aaaguccugt t 21
<210> 1296
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<400> 1296
caggacuuug accaucagat t 21
<210> 1297
<211> 21
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"
<
400> 1297
cuggagagcu gcacgggcut t 21
<210> 1298
<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1298

agcccgugca gcucuccagt t 21

<210> 1299

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400

> 1299

ucuauaaacc guguuagcat t 21

<210> 1300

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1300

ugcuaacacg guuuauagat t 21

<210> 1301

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400>

1301

aacaguguuc uugcucuaut t 21

<210> 1302

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1302

auagagcaag aacacuguut t 21

<210> 1303

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1303

cucugauggu caaaguccut t 21

<210> 1304

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1304

aggacuuuga ccaucagagt t 21

<210> 1305

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1305

ugcuguccga ggcagcccut t 21

<210> 1306

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1306

agggcugccu cggacagcat t 21

<210> 1307

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1307

gucuggagag cugcacgggt t 21

<

210> 1308

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1308

cccgugcagc ucuccagact t 21

<210> 1309

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1309

acaguguucu ugcucuauat t 21

<210

> 1310

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1310

uauagagcaa gaacacugut t 21

<210> 1311

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1311

ccucugaugg ucaaagucct t 21

<210>

1312

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1312

ggacuuugac caucagaggt t 21

<210> 1313

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1313

aguccuggau gcuguccgat t 21

<210> 1314

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1314

ucggacagca uccaggacut t 21

<210> 1315

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1315

uugccucugg gaagaccgct t 21

<210> 1316

<

211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1316

gcggucuucc cagaggcaat t 21

<210> 1317

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1317

uggagagcug cacgggcuct t 21

<210> 1318

<211

> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1318

gagcccgugc agcucuccat t 21

<210> 1319

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1319

gagagcugca cgggcucact t 21

<210> 1320

<211>

21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1320

gugagcccgu gcagcucuct t 21

<210> 1321

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1321

gagcugcacg ggcucaccat t 21

<210> 1322

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1322

uggugagccc gugcagcuct t 21

<210> 1323

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Rattus norvegicus"

<400> 1323

uacaccaucg cagcccugct t 21

<210> 1324

<211> 21

<

212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1324

gcagggcugc gaugguguat t 21

<210> 1325

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1325

guccuggaug cuguccgagt t 21

<210> 1326

<211> 21

<212

> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1326

cucggacagc auccaggact t 21

<210> 1327

<211> 21

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1327

agagcugcac gggcucacct t 21

<210> 1328

<211> 21

<212>

DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Rattus norvegicus"

<400> 1328

ggugagcccg ugcagcucut t 21

<210> 1329

<211> 650

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1329

acagaagtcc actcattctt ggcaggatgg cttctcatcg tctgctcctc ctctgccttg 60

ctggactggt atttgtgtct gaggctggcc ctacgggcac cggtgaatcc aagtgtcctc 120

tgatggtcaa agttctagat gctgtccgag gcagtcctgc catcaatgtg gccgtgcatg 180

tgttcagaaa ggctgctgat gacacctggg agccatttgc ctctgggaaa accagtgagt 240

ctggagagct gcatgggctc acaactgagg aggaatttgt agaagggata tacaaagtgg 300

aaatagacac caaatcttac tggaaggcac ttggcatctc cccattccat gagcatgcag 360

aggtggtatt cacagccaac gactccggcc cccgccgcta caccattgcc gccctgctga 420

gcccctactc ctattccacc acggctgtcg tcaccaatcc caaggaatga gggacttctc 480

ctccagtgga cctgaaggac gagggatggg atttcatgta accaagagta ttccattttt 540

actaaagcag tgttttcacc tcatatgcta tgttagaagt ccaggcagag acaataaaac 600

attcctgtga aaggcacttt tcattccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 650

<210> 1330

<211> 595

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1330

cctgacagga tggcttccct tcgcctgttc ctcctctgcc tcgctggact gatatttgcg 60

tctgaagctg gccctggggg tgctggagaa tccaagtgtc ctctgatggt caaagtcctg 120

gatgctgtcc gaggcagccc tgctgtcgat gtggccgtga aagtgttcaa aaggactgca 180

gacggaagct gggagccgtt tgcctctggg aagaccgccg agtctggaga gctgcacggg 240

ctcaccacag atgagaagtt cacggaaggg gtgtacaggg tagaactgga caccaaatca 300

tactggaagg ctcttggcat ttccccattc catgaatacg cagaggtggt tttcacagcc 360

aatgactctg gtcatcgcca ctacaccatc gcagccctgc tcagcccgta ctcctacagc 420

accactgctg tcgtcagtaa cccccagaac tgagggaccc agcccacgag gaccaagatc 480

ttgccaaagc agtagctccc atttgtactg aaacagtgtt cttgctctat aaaccgtgtt 540

agcaactcgg gaagatgccg tgaaacgttc ttattaaacc acctttattt cattc 595

<210> 1331

<211> 938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1331

gttgactaag tcaataatca gaatcagcag gtttgcagtc agattggcag ggataagcag 60

cctagctcag gagaagtgag tataaaagcc ccaggctggg agcagccatc acagaagtcc 120

actcattctt ggcaggatgg cttctcatcg tctgctcctc ctctgccttg ctggactggt 180

atttgtgtct gaggctggcc ctacgggcac cggtgaatcc aagtgtcctc tgatggtcaa 240

agttctagat gctgtccgag gcagtcctgc catcaatgtg gccgtgcatg tgttcagaaa 300

ggctgctgat gacacctggg agccatttgc ctctgggaaa accagtgagt ctggagagct 360

gcatgggctc acaactgagg aggaatttgt agaagggata tacaaagtgg aaatagacac 420

caaatcttac tggaaggcac ttggcatctc cccattccat gagcatgcag aggtggtatt 480

cacagccaac gactccggcc cccgccgcta caccattgcc gccctgctga gcccctactc 540

ctattccacc acggctgtcg tcaccaatcc caaggaatga gggacttctc ctccagtgga 600

cctgaaggac gagggatggg atttcatgta accaagagta ttccattttt actaaagcag 660

tgttttcacc tcatatgcta tgttagaagt ccaggcagag acaataaaac attcctgtga 720

aaggcacttt tcattccact ttaacttgat tttttaaatt cccttattgt cccttccaaa 780

aaaaagagaa tcaaaatttt acaaagaatc aaaggaattc tagaaagtat ctgggcagaa 840

cgctaggaga gatccaaatt tccattgtct tgcaagcaaa gcacgtatta aatatgatct 900

gcagccatta aaaagacaca ttctgtaaaa aaaaaaaa 938

<210> 1332

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1332

gggauuucau guaaccaagt t 21

<210> 1333

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1333

cuugguuaca ugaaauccct t 21

<210> 1334

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1334

ggauuucaug uaaccaagat t 21

<210> 1335

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1335

ucuugguuac augaaaucct t 21

<210> 1336

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1336

gauuucaugu aaccaagagt t 21

<210> 1337

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1337

cucuugguua caugaaauct t 21

<210> 1338

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1338

auuucaugua accaagagut t 21

<210> 1339

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1339

acucuugguu acaugaaaut t 21

<210> 1340

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1340

uuucauguaa ccaagaguat t 21

<210> 1341

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1341

uacucuuggu uacaugaaat t 21

<210> 1342

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1342

uucauguaac caagaguaut t 21

<210> 1343

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1343

auacucuugg uuacaugaat t 21

<210> 1344

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1344

ucauguaacc aagaguauut t 21

<210> 1345

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1345

aauacucuug guuacaugat t 21

<210> 1346

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1346

cauguaacca agaguauuct t 21

<210> 1347

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1347

gaauacucuu gguuacaugt t 21

<210> 1348

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1348

auguaaccaa gaguauucct t 21

<210> 1349

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1349

ggaauacucu ugguuacaut t 21

<210> 1350

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1350
uguaaccaag aguauuccat t 21
<210> 1351
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1351
uggaauacuc uugguuacat t 21
<210> 1352
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1352
uaaccaagag uauuccauut t 21
<210> 1353
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<
223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1353
aauggaauac ucuugguuat t 21
<210> 1354
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1354

aaccaagagu auuccauuut t 21

<210> 1355

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1355

aaauggaaua cucuugguut t 21

<210> 1356

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1356

accaagagua uuccauuuut t 21

<210> 1357

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1357

aaaauggaau acucuuggut t 21

<210> 1358

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1358

ccaagaguau uccauuuuut t 21

<210> 1359

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1359

aaaaauggaa uacucuuggt t 21

<210> 1360

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1360

caagaguauu ccauuuuuat t 21

<210> 1361

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1361

uaaaaaugga auacucuugt t 21

<210> 1362

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1362

aagaguauuc cauuuuuact t 21

<210> 1363

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1363

guaaaaaugg aauacucuut t 21

<210> 1364

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1364

agaguauucc auuuuuacut t 21

<210> 1365

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1365

aguaaaaaug gaauacucut t 21

<210> 1366

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1366

gaguauucca uuuuuacuat t 21

<210> 1367

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1367

uaguaaaaau ggaauacuct t 21

<210> 1368

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1368

aguauuccau uuuuacuaat t 21

<210> 1369

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1369

uuaguaaaaa uggaauacut t 21

<210> 1370

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1370

guauuccauu uuuacuaaat t 21

<210> 1371

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1371

uuuaguaaaa auggaauact t 21

<210> 1372

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1372

uauuccauuu uuacuaaagt t 21

<210> 1373

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1373

cuuuaguaaa aauggaauat t 21

<210> 1374

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1374

auuccauuuu uacuaaagct t 21

<210> 1375

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1375

gcuuuaguaa aaauggaaut t 21

<210> 1376

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1376

uuccauuuuu acuaaagcat t 21

<210> 1377

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1377

ugcuuuagua aaaauggaat t 21

<210> 1378

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1378

uccauuuuua cuaaagcagt t 21

<210> 1379

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1379

cugcuuuagu aaaaauggat t 21

<210> 1380

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1380

ccauuuuuac uaaagcagut t 21

<210> 1381

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1381

acugcuuuag uaaaaauggt t 21

<210> 1382

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1382

cauuuuuacu aaagcagugt t 21

<210> 1383

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1383

cacugcuuua guaaaaaugt t 21

<210> 1384

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1384

auuuuuacua aagcagugut t 21

<210> 1385

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1385

acacugcuuu aguaaaaaut t 21

<210> 1386

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1386

uuuuuacuaa agcaguguut t 21

<210> 1387

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1387
aacacugcuu uaguaaaaat t 21
<210> 1388
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1388
uuuuacuaaa gcaguguuut t 21
<210> 1389
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1389
aaacacugcu uuaguaaaat t 21
<210> 1390
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"
<400> 1390
uuuacuaaag caguguuuut t 21
<210> 1391
<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1391

aaaacacugc uuuaguaaat t 21

<210> 1392

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1392

uuacuaaagc aguguuuuct t 21

<210> 1393

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1393

gaaaacacug cuuuaguaat t 21

<210> 1394

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1394

uacuaaagca guguuuucat t 21

<210> 1395

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1395

ugaaaacacu gcuuuaguat t 21

<210> 1396

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1396

acuaaagcag uguuuucact t 21

<210> 1397

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1397

gugaaaacac ugcuuuagut t 21

<210> 1398

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1398

cuaaagcagu guuuucacct t 21

<210> 1399

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1399

ggugaaaaca cugcuuuagt t 21

<210> 1400

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1400

uaaagcagug uuuucaccut t 21

<210> 1401

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1401

aggugaaaac acugcuuuat t 21

<210> 1402

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1402

aaagcagugu uuucaccuct t 21

<210> 1403

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1403

gaggugaaaa cacugcuuut t 21

<210> 1404

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1404

aagcaguguu uucaccucat t 21

<210> 1405

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<

223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:
Homo sapiens"

<400> 1405

ugaggugaaa acacugcuut t 21

<210> 1406

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1406

agcaguguuu ucaccucaut t 21

<210> 1407

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1407

augaggugaa aacacugcut t 21

<210> 1408

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1408

guaaccaaga guauuccaut t 21

<210> 1409

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule:

Homo sapiens"

<400> 1409

auggaauacu cuugguuact t 21

<210> 1410

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note=" Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1410

gtaaccaa gagtattccat 19