(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월31일
(11) 등록번호 10-1345062
(24) 등록일자 2013년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/11 (2006.01) *C12N 15/09* (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01) *A61K 31/713* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7029546
(22) 출원일자(국제) 2007년05월02일
심사청구일자 2011년10월10일
(85) 번역문제출일자 2008년12월03일
(65) 공개번호 10-2009-0007785
(43) 공개일자 2009년01월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/003867
(87) 국제공개번호 WO 2007/128477
국제공개일자 2007년11월15일
(30) 우선권주장
0608838.9 2006년05월04일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
국제공개공보 WO2005/021749 (2005.03.10.)
국제공개공보 WO2005/019453 (2005.03.10.)
전체 청구항 수 : 총 24 항

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
나트, 프랑수아, 장-샤를르
프랑스 에프-68220 에셍 뤼 데 로리오 13
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

심사관 : 이영기

(54) 발명의 명칭 **경구 투여용 짧은 간섭 리보핵산 (ｓｉＲＮＡ)**

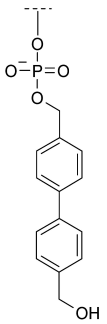
(57) 요 약

뉴클레오티드 15개 이상에 걸쳐 서로에 대해 상보적인 2개의 별개의 RNA 가닥을 포함하고, 각각의 가닥은 뉴클레오티드 49개 이하이며, 이들 가닥 중 하나 이상이 하나 이상의 화학적 변형을 함유하는, 경구 투여용 짧은 간섭 리보핵산 (siRNA).

특허청구의 범위

청구항 1

뉴클레오티드 15개 이상에 걸쳐 서로에 대해 상보적인 2개의 RNA 가닥을 포함하고, 여기서 각각의 가닥은 뉴클레오티드 49개 이하이며, 하나 이상의 가닥의 3'-말단이 3' 탄소에서 하기의 변형을 포함하는 것인, 짧은 간섭 리보핵산 (siRNA).



청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 가닥의 3' 말단에서의 처음 2개의 염기 쌍형성 뉴클레오티드가 변형된 것인 siRNA.

청구항 3

제1항에 있어서, 각각의 가닥의 3' 말단에서의 처음 2개의 염기 쌍형성 뉴클레오티드가 2'-메톡시에틸 리보뉴클레오티드 잔기인 siRNA.

청구항 4

제1항에 있어서, 2개의 가닥이 뉴클레오티드 19개 이상에 걸쳐 서로에 대해 상보적인 siRNA.

청구항 5

제4항에 있어서, 각각의 가닥이 뉴클레오티드 19개인 siRNA.

청구항 6

제1항에 있어서, siRNA의 두 말단이 평활(blunt)-말단인 siRNA.

청구항 7

제1항에 있어서, 각각의 가닥이 뉴클레오티드 19개인 siRNA.

청구항 8

제1항에 있어서, 2개의 가닥이 뉴클레오티드 19개에 걸쳐 서로에 대해 완전히 상보적이고, siRNA가 평활-말단인 siRNA.

청구항 9

제2항에 있어서, 1개 이상의 추가 뉴클레오티드가 변형된 것인 siRNA.

청구항 10

제1항에 있어서, 표준 위산 분석법에서의 안정성이 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA보다 더 높은 siRNA.

청구항 11

제1항에 있어서, 표준 위산 분석법에서의 안정성이 30분 노출 후 50% 이상인 siRNA.

청구항 12

제1항에 있어서, 표준 혈청 분석법에서의 안정성이 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA보다 더 높은 siRNA.

청구항 13

제1항에 있어서, 표준 혈청 분석법에서의 안정성이 30분 노출 후 50% 이상인 siRNA.

청구항 14

제1항에 있어서, 표준 장 세척액 분석법에서의 안정성이 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA보다 더 높은 siRNA.

청구항 15

제1항에 있어서, 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA와 비교하여 생체이용률이 증강된 siRNA.

청구항 16

제1항에 따른 siRNA 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 siRNA.

청구항 18

제1항에 있어서, 각각의 가닥의 3' 말단에서의 처음 2개의 염기 쌍형성 뉴클레오티드가 변형되고, 각각의 변형된 뉴클레오티드가 아미드 결합인 뉴클레오시드간(internucleoside) 결합을 갖는 것인 siRNA.

청구항 19

제1항에 있어서, 비경구적으로 투여되는 약제로서 사용하기 위한 siRNA.

청구항 20

제1항에 있어서, 각각의 가닥의 3' 말단에서의 처음 2개의 염기 쌍형성 뉴클레오티드가 변형되고, 각각의 변형된 뉴클레오티드가 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포르아미데이트, 보라노포스포노에이트 및 아미드 결합으로부터 선택된 변형된 뉴클레오시드간 결합을 갖는 뉴클레오티드로부터 선택되는 것인 siRNA.

청구항 21

제4항에 있어서, siRNA의 한 말단이 평활-말단인 siRNA.

청구항 22

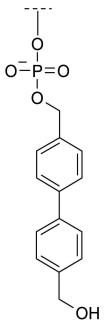
제1항에 있어서, 5' 말단 또는 3' 말단 중 하나 이상에 1개 내지 6개 뉴클레오티드의 오버행(overhang)을 포함하는 siRNA.

청구항 23

제1항에 있어서, 경구적으로, 국소적으로, 비경구적으로, 흡인 또는 스프레이에 의해, 또는 직장 내로 투여되거나, 경피, 피하, 혈관내, 정맥내, 근육내, 복강내, 수막강내 또는 주입 기술에 의해 투여되는 약제로서 사용하기 위한 siRNA.

청구항 24

뉴클레오티드 15개 이상에 걸쳐 서로에 대해 상보적인 2개의 RNA 가닥을 포함하고, 여기서 각각의 가닥은 뉴클레오티드 49개 이하이며, 각각의 가닥의 3'-말단이 3' 탄소에서 하기의 변형을 포함하는 것인, 짧은 간섭 리보핵산 (siRNA).



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

명 세 서

배 경 기 술

[0001] 전사후 유전자 침묵 (PTGS: Post-Transcriptional Gene Silencing)으로 식물에서 처음으로 발견된 RNA 간섭은 이중-가닥 RNA (dsRNA)에 의해 촉발되고 dsRNA와 상동성인 유전자의 전사체를 하향 조절할 수 있는 고도로 보존

된 메커니즘이다[1]. dsRNA는 Dicer에 의해 짧은 간섭 RNA (siRNA)로 칭해지는, 21-23 nt의 짧은 이중나선(duplex)으로 최초로 프로세싱되었다[2]. 이는 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC) 내로 혼입되어, RISC의 성분인 아거노트(Argonaute) 2에 의한 상동성 영역의 중심에서의 표적 mRNA의 절단을 통해 유전자 침묵을 매개할 수 있다[3]. 2001년에, Elbashir 등[4]은 합성 siRNA의 직접적인 도입이 초파리 뿐만 아니라 포유동물 세포에서 RNA 간섭 유전자 침묵을 매개할 것임을 증명하였다. 그 이후로, siRNA-매개 유전자 침묵이 표적 식별 및 표적 확인 연구 모두에서 강력하고 광범위하게 사용되는 분자생물학 도구가 되었다. 동물 연구에서의 유전자 침묵에 대한 siRNA의 사용이 한정된 양의 동물 모델에서 기술되었다. 미변형 siRNA가 국소적으로 눈에 전달되고[5], 중추 신경계에서 수막강내 또는 소내뇌로 전달되고[6], 호흡기 바이러스의 억제를 위해 비내 전달되었다[7]. 미변형 siRNA의 정맥내 유체역학적 꼬리 정맥 주사가 또한 연구되었다. 이러한 접근법은, 주로 간으로의, 신속한 전달을 허용한다[8]. 미변형 siRNA의 전신 투여에 대해 매우 제한된 수의 연구가 보고되었다. Duxbury 등[9]은 병소 부착 키나제(Focal Adhesion Kinase)를 표적으로 하는 미변형 siRNA를 동소이식 종양 이종이식편 마우스 모델에게 정맥내 투여하였고, 종양 성장 억제 뿐만이 아니라 젬시타빈에 대한 화학물질 민감화(chemosensitization)를 관찰하였다. Soutscheck 등은 내인성 침묵화 아포지단백질(Apolipoprotein) B에 대한 고도로 화학적으로 변형된 siRNA의 전신 사용을 보고하였다. 대부분의 항-ApoB siRNA의 50 mg/kg의 높은 용량으로의 복강내 투여는 ApoB 단백질 수준 및 지단백질 농도를 감소시켰다[10]. 이러한 예들에도 불구하고, 전신 전달 시의 siRNA의 생체내 사용은 이러한 기술을 표적 확인 또는 치료 용도에 광범위하게 적용가능하도록 만들기 위해 개선을 필요로 한다. 실제로, 미변형 siRNA에 효소에 의한 소화가 적용되고, 이는 주로 혈류 내에 풍부한 뉴클레아제에 의한 것이다. siRNA의 약리적 성질을 개선하기 위해, 여러 집단들이 이러한 시약의 화학적 변형을 조사하였다. 기술된 접근법들은 서로 매우 상이하고 전신 연구는 아직 수행되지 않았지만, 개략적인 결과들은 화학적 변형에 대한 siRNA의 허용성이 결정되도록 한다. 여러 화학물질들 예컨대 포스포로티오에이트[11] 또는 보라노포스페이트[12], 2'-O-메틸[13], 2'-O-알릴[14], 2'-메톡시에틸 (MOE) 및 2'-데옥시플루오로뉴클레오티드[15] 또는 잠금 핵산 (LNA: Locked Nucleic Acid)[16]이 조사되었다. 이러한 연구들은 변형에 대한 허용성이 화학물질-의존적일 뿐만 아니라, 또한 위치-의존적이라는 것을 강조하였다.

[0002] 본 발명은 약리학적 성질이 개선된, 최소 변형 siRNA를 제공한다. 최소 변형 siRNA는 3'-엑소뉴클레아제 소화를 방지하기 위해 각각의 3'-말단에서 변형된 19bp 이중-가닥 RNA이다: 21-nt siRNA의 3'-디데옥시뉴클레오티드 오버행(overhang)이 보편적인 3'-히드록시프로필 포스포디에스테르 부분(moiety)으로 치환되었고, 각각의 가닥의 3'-말단 상의 처음 2개의 염기-쌍형성 뉴클레오티드의 변형은 혈청 안정성을 추가로 증강시킨다. 성체 마우스에 복강내 또는 경구 적용되어, 변형 siRNA는 성장 인자-유도 혈관형성 모델에서 더 높은 효능을 나타냈고, 이는 이들의 증가된 혈청 안정성과 상호관련된다.

[0003] **발명의 개요**

[0004] 한 양상에서, 본 발명은 뉴클레오티드 15개 이상에 걸쳐 서로에 대해 상보적인 2개의 별개의 RNA 가닥을 포함하고, 각각의 가닥은 뉴클레오티드 49개 이하이며, 이들 가닥 중 하나 이상이 하나 이상의 화학적 변형을 함유하는, 경구 투여용 짧은 간섭 리보핵산 (siRNA)을 제공한다.

[0005] 한 실시양태에서, siRNA는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0006] 또다른 실시양태에서, siRNA는 하나 이상의 3' 말단 캡(cap)을 포함한다.

[0007] 또다른 실시양태에서, 상기 변형된 뉴클레오티드는 2'-알콕시리보뉴클레오티드, 2'-알콕시알콕시 리보뉴클레오티드, 잠금 핵산 리보뉴클레오티드 (LNA), 2'-플루오로 리보뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드로부터 선택된다.

[0008] 또다른 실시양태에서, 상기 변형된 뉴클레오티드는 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포르아미데이트, 보라노포스포노에이트, 및 아미드 결합으로부터 선택된 변형된 뉴클레오시드간(internucleoside) 결합이 있는 뉴클레오티드로부터 선택된다.

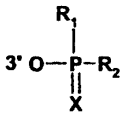
[0009] 또다른 실시양태에서, 상기 2개의 RNA 가닥은 서로에 대해 완전히 상보적이다.

[0010] 또다른 실시양태에서, 상기 siRNA는 5' 말단 또는 3' 말단 중 하나 이상에 1개 내지 6개 뉴클레오티드의 오버행

을 포함한다.

[0011] 또다른 실시양태에서, 상기 siRNA는 3' 탄소를 통해 3' 말단에 접합된 화학 부분이고 하기 화학식 I의 화합물로부터 선택되는 하나 이상의 3' 캡을 함유한다:

화학식 I

[0012] 

[0013] 식 중,

[0014] X는 O 또는 S이고,

[0015] R_1 및 R_2는 독립적으로 OH, NH_2, SH, 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬이고, 이때 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬은 추가적인 헤테로원자 및 관능기, 바람직하게는 N, O, 또는 S의 군으로부터 선택된 헤테로원자 또는 OH, NH_2, SH, 카르복실산 또는 에스테르의 군으로부터 선택된 관능기로 치환될 수 있거나, 또는

[0016] R_1 및 R_2는 화학식 Y-Z (식 중, Y는 O, N, S이고, Z는 H, 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬이며, 이때 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬은 추가적인 헤테로원자, 바람직하게는 N, O, 또는 S의 군으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있음)의 기일 수 있다.

[0017] 또다른 실시양태에서, siRNA는 VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, Tie2, bFGFR, IL8RA, IL8RB, Fas, 또는 IGF2R의 mRNA 또는 프리(pre)-mRNA에 뉴클레오티드 15개 이상에 걸쳐 상보적인 하나 이상의 가닥을 함유한다.

[0018] 또다른 실시양태에서, siRNA는 서열 1-900으로부터 선택된 서열을 포함하는 하나 이상의 가닥을 함유한다.

[0019] 또다른 실시양태에서, siRNA는 서열 901-930으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0020] 또다른 실시양태에서, siRNA는 표준 위산 분석법에서의 안정성이 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA보다 더 높다.

[0021] 또다른 실시양태에서, siRNA는 30분 노출 후 표준 위산 분석법에서의 안정성이 50% 이상이다.

[0022] 또다른 실시양태에서, siRNA는 표준 혈청 분석법에서의 안정성이 미변형 siRNA보다 더 높다.

[0023] 또다른 실시양태에서, siRNA는 30분 노출 후 표준 혈청 분석법에서의 안정성이 50% 이상이다.

[0024] 또다른 실시양태에서, siRNA는 표준 장 세척액 분석법에서의 안정성이 미변형 siRNA보다 더 높다.

[0025] 또다른 실시양태에서, siRNA는 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA와 비교하여 경구 생체이용률이 증강된다.

[0026] 한 양상에서, 본 발명은 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0027] 또다른 양상에서, 본 발명은은 약제로서 사용하기 위한, 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA를 제공한다.

[0028] 또다른 양상에서, 본 발명은 혈관형성 장애 치료용 약제의 제조에 있어서 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA의 용도를 제공한다.

[0029] 또다른 양상에서, 본 발명은 시험관 내에서 혈관형성 과정을 억제하는데 있어서 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA의 용도를 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0068] 본 발명은 포유동물에서 혈관형성 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 포유동물에게 경구 투여 시 혈관형성 장애를 치료하는데 사용될 수 있는 소형-간섭 RNA ("siRNA")에 관한 것이다.

[0069] 혈관 내피 세포 내의 혈관형성 표적에는 하기의 표적/유전자가 포함된다: VEGFR-1 (진뱅크(GenBank) 관리 번호

AF06365), VEGFR-2 (진뱅크 관리 번호 AF063658), VEGFR-3 (진뱅크 관리 번호 NM_002020), Tie2 (TEK) (진뱅크 관리 번호 NM_000459), bFGFR (진뱅크 관리 번호 M60485), IL8RA (진뱅크 관리 번호 L19591), IL8RB (진뱅크 관리 번호 L19593), Fas (진뱅크 관리 번호 X89101), IGF2R (진뱅크 관리 번호 NM_000876).

[0070] 본 발명에 따른 siRNA 분자는 RNA 간섭 ("RNAi")을 매개한다. 용어 "RNAi"는 당업계에 주지되어 있고, 표적 유전자에 상보적인 영역이 있는 siRNA에 의한 세포 내의 하나 이상의 표적 유전자의 억제를 의미하는 것으로 통상적으로 이해된다. 다양한 분석법들이 RNAi를 매개하는 능력에 대해 siRNA를 시험하기 위해 공지되어 있다 (예를 들어 [Elbashir et al., Methods 26 (2002), 199-213] 참조). 유전자 발현에 대한 본 발명에 따른 siRNA의 효과로 본 발명에 따른 RNA 분자로 처리되지 않은 세포와 비교하여 표적 유전자의 발현이 적어도 10%, 33%, 50%, 90%, 95% 또는 99% 억제되는 것이 전형적으로 초래될 것이다.

[0071] 본 발명에 따른 "siRNA" 또는 "소형-간섭 리보핵산"은 하기의 양상들을 포함하여 당업계에 그 의미가 공지되어 있다. siRNA는 생리학적 조건 하에 상보적인 영역을 따라 혼성화하는 2개의 리보뉴클레오티드 가닥으로 구성된다. 가닥들은 분리되어 있지만, 특정 실시양태에서는 분자성 링커(linker)에 의해 연결될 수 있다. 개별적인 리보뉴클레오티드들은 미변형 천연 발생 리보뉴클레오티드, 미변형 천연 발생 데옥시리보뉴클레오티드일 수 있거나, 또는 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이 화학적으로 변형되거나 또는 합성 물질일 수 있다.

[0072] 본 발명에 따른 siRNA 분자는 표적 유전자의 mRNA의 영역에 실질적으로 동일한 이중-가닥 영역을 포함한다. 표적 유전자의 상응하는 서열에 대한 동일성이 100%인 영역이 적절하다. 이러한 상태는 "완전히 상보적"인 것으로 지칭된다. 그러나, 이러한 영역은, 표적이 되는 mRNA의 영역의 길이에 따라, 표적 유전자의 상응하는 영역과 비교하여 1개, 2개 또는 3개의 미스매치(mismatch)를 또한 함유할 수 있고, 따라서 완전히 상보적이지 않을 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 RNA 분자는 1개의 소정의 유전자를 특이적으로 표적으로 한다. 원하는 mRNA만을 표적으로 하기 위해, siRNA 시약은 표적 mRNA에 대한 100%의 상동성 및 세포 또는 생물 내에 존재하는 모든 다른 유전자에 대한 2개 이상의 미스매치 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 특정 표적 서열의 발현을 효과적으로 억제하기 위해 서열 동일성이 충분한 siRNA를 분석 및 확인하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 서열 동일성은 당업계에 공지된 서열 비교 및 정렬 알고리즘 ([Gribskov and Devereux, Sequence Analysis Primer, Stockton Press, 1991] 및 이에 인용된 참고문헌 참조) 및 뉴클레오티드 서열들 간의 백분율 차이를 계산하는 것 (예를 들어, 디폴트(default) 파라메터 (예를 들어, <University of Wisconsin Genetic Computing Group>)를 사용하여 베스트핏(BESTFIT) 소프트웨어 프로그램에서 실행된 바와 같은 스미스-워터맨(Smith-Waterman) 알고리즘에 의해)에 의해 최적화될 수 있다.

[0073] RNAi 시약의 효율에 영향을 미치는 또다른 인자는 표적 유전자의 표적 영역이다. RNAi 시약에 의한 억제에 대해 효과적인 표적 유전자의 영역은 실험에 의해 결정될 수 있다. 적절한 mRNA 표적 영역은 코딩 영역일 것이다. 비번역 영역, 예컨대 5'-UTR, 3'-UTR, 및 스플라이스 정션(splice junction)이 또한 적절하다. 예를 들어, [Elbashir S.M. et al, 2001 EMBO J., 20, 6877-6888]에 기술된 형질감염 분석법을 이러한 목적을 위해 수행할 수 있다. 다수의 기타 적절한 분석법 및 방법이 당업계에 존재하고, 이들은 당업자에게 주지되어 있다.

[0074] 본 발명에 따른, 표적에 상보적인 siRNA의 영역의 길이는 뉴클레오티드 10개 내지 100개, 뉴클레오티드 12개 내지 25개, 뉴클레오티드 14개 내지 22개 또는 뉴클레오티드 15개, 16개, 17개 또는 18개일 수 있다. 상응하는 표적 영역에 대한 미스매치가 있는 경우, 일반적으로 상보성 영역의 길이가 다소 더 길어질 필요가 있다.

[0075] siRNA가 오버행 말단 (표적에 대해 상보적일 수 있거나 상보적이지 않을 수 있음), 또는 자신에 대해서는 상보적이지만 표적 유전자에 대해서는 그렇지 않은 추가적인 뉴클레오티드를 보유할 수 있기 때문에, siRNA의 각각의 별개의 가닥의 전체 길이는 뉴클레오티드 10 내지 100개, 뉴클레오티드 15개 내지 49개, 뉴클레오티드 17개 내지 30개, 또는 뉴클레오티드 19개 내지 25개일 수 있다.

[0076] "각각의 가닥은 뉴클레오티드 49개 이하이다"라는 구절은 모든 변형 또는 비-변형 뉴클레오티드를 포함하지만 가닥의 3' 또는 5' 말단에 부가될 수 있는 임의의 화학 부분을 포함하지 않는 가닥 내의 연속적인 뉴클레오티드의 총 개수를 의미한다. 가닥 내로 삽입된 짧은 화학 부분은 계수되지 않지만, 2개의 별개의 가닥들을 연결하도록 디자인된 화학 링커는 연속적 뉴클레오티드를 생성하는 것으로 간주되지 않는다.

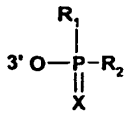
[0077] "5' 말단 또는 3' 말단 중 하나 이상에 1개 내지 6개 뉴클레오티드의 오버행"이라는 구절은 생리학적 조건 하에 2개의 별개의 가닥으로부터 형성되는 상보적 siRNA의 구조를 지칭한다. 말단 뉴클레오티드가 siRNA의 이중-가닥 영역의 일부인 경우, siRNA는 평활(blunt) 말단으로 간주된다. 하나 이상의 뉴클레오티드가 말단에서 쌍을 이루고 있지 않으면, 오버행이 생성된다. 오버행 길이는 오버행 뉴클레오티드의 개수에 의해 측정된다. 오버

행 뉴클레오티드는 임의의 가닥의 5' 말단 또는 3' 말단 상에 있을 수 있다.

[0078] 본 발명에 따른 siRNA는 가닥들 중 하나 이상 내에 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함함으로써 경구 전달에 적절한 높은 생체내 안정성을 부여한다. 따라서 본 발명에 따른 siRNA는 하나 이상의 변형된 또는 비-천연 리보뉴클레오티드를 함유한다. 다수의 공지된 화학적 변형의 장황한 설명은 PCT 특허 출원 공개공보 WO 200370918에 기재되어 있고, 본원에서 반복되지 않을 것이다. 경구 전달에 적절한 변형이 본원의 실시예 및 상세한 설명에 더욱 상세하게 기재되어 있다. 적절한 변형에는 당 부분 (즉, 당 부분의 2' 위치, 예컨대 예를 들어 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE) ([Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504]) 즉, 알콕시알콕시 기) 또는 염기 부분 (즉, 교대 뉴클레오티드 사슬 내의 또다른 특이적 염기와 쌍을 형성하는 능력이 유지된 비-천연 또는 변형된 염기)에 대한 변형이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 기타 변형에는 포스포에스테르 기 (인접한 리보뉴클레오티드들을 연결시킴)를 예를 들어 포스포로티오에이트, 키랄(chiral) 포스포로티오에이트 또는 포스포로디티오에이트로 치환하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 소위 '골격' 변형이 포함된다. 마지막으로, 때때로 3' 캡 또는 5' 캡으로 본원에서 지칭되는 말단 변형이 중요할 수 있다. 표 1에 설명된 바와 같이, 캡은 단순히 추가적인 뉴클레오티드, 예컨대 siRNA에 안정성을 부여하는 것으로 발견된 "T-T"를 부가하는 것으로 구성될 수 있다. 캡은 당업자에게 공지된 더욱 복잡한 화학으로 구성될 수 있다.

[0079] 하기의 실시예에서 사용된 한 실시양태에서, 3' 캡은 3' 탄소를 통해 3' 말단에 접합된 화학 부분이고, 화학식 I의 화합물들로부터 선택된다:

[0080] <화학식 I>

[0081] 

[0082] 식 중,

[0083] X는 O 또는 S이고,

[0084] R_1 및 R_2는 독립적으로 OH, NH_2, SH, 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬이고, 이때 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬은 추가적인 헤테로원자 및 관능기, 바람직하게는 N, O, 또는 S의 군으로부터 선택된 헤테로원자 또는 OH, NH_2, SH, 카르복실산 또는 에스테르의 군으로부터 선택된 관능기로 치환될 수 있거나, 또는

[0085] R_1 및 R_2는 화학식 Y-Z (식 중, Y는 O, N, S이고, Z는 H, 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬이며, 이때 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 아릴-알킬은 추가적인 헤테로원자, 바람직하게는 N, O, 또는 S의 군으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있음)의 기일 수 있다.

[0086] 당 부분 상에서의 변형의 예로는 2'-알콕시리보뉴클레오티드, 2'-알콕시알콕시 리보뉴클레오티드, 잠금 핵산 리보뉴클레오티드 (LNA), 2'-플루오로 리보뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드가 포함된다.

[0087] 뉴클레오시드간 결합이 또한 변형될 수 있다. 뉴클레오시드간 결합의 예로는 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포르아미데이트, 및 아미드 결합이 포함된다.

[0088] R_1은 OH일 수 있다.

[0089] R_1 및 R_2는 함께 1개 내지 24개의 C 원자, 1개 내지 12개의 C 원자, 2개 내지 10개의 C 원자, 1개 내지 8개의 C 원자 또는 2개 내지 6개의 C 원자를 포함할 수 있다. 또다른 실시양태에서, R_1 및 R_2는 독립적으로 OH, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알킬-아릴, 저급 아릴-알킬이고, 이때 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알킬-아릴, 저급 아릴-알킬은 상기 정의된 바와 같은 추가적인 헤테로원자 및 관능기로 치환될 수 있다. 또다른 실시양태에서, R_1 및 R_2는 모두 OH가 아니다.

[0090] 유기 라디칼 또는 화합물과 관련된 용어 "저급"은 7개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자가 있는 분지될 수 있거나 또는 분지되지 않을 수 있는 화합물 또는 라디칼을 의미한다. 저급 알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 분지형 펜틸, n-헥실 및 분지형 헥실을 나타낸다.

[0091] 알콕시의 예로는 O-Met, O-Eth, O-prop, O-but, O-pent, O-hex가 포함된다.

[0092] 하나 이상의 변형된 또는 비-천연 리보뉴클레오티드를 함유하는 siRNA를 포함하여 siRNA의 합성을 위한 방법은 당업자에게 주지되어 있고, 당업자가 쉽게 입수가능한다. 예를 들어, 다양한 합성 화학이 거명에 의해 본원에 포함된 PCT 특허 출원 공개공보 WO2005021749 및 WO0200370918에 기재되어 있다. 반응은 용액에서, 또는 바람직하게는 고체상 상에서, 또는 중합체 지지 시약을 사용함으로써 수행될 수 있고, 이어서 합성된 RNA 가닥들이 RNAi를 매개할 수 있는 siRNA 분자가 형성되는 조건하에 조합된다.

[0093] 본 발명은 경구 전달에 적절한 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 함유하는 siRNA를 제공한다. 기능적인 면에서, 이는 경구 투여시 siRNA의 약동학 및 생체분포(biodistribution)가 적절하여 고려되는 표적 조직으로의 전달을 달성할 것임을 의미한다. 특히, 이는 혈청 안정성, 면역 응답의 결여, 및 약물 유사 거동을 필요로 한다. siRNA의 다수의 이러한 양상들이 본원의 다른 곳에 개시된 표준 위산 분석법 및 표준 혈청 분석법을 기초로 예상될 수 있다.

[0094] 또다른 양상에서, 본 발명은 RNAi에 의해 하나 이상의 표적 유전자를 억제할 수 있는 siRNA를 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 표적 유전자의 억제 방법을 제공한다. 또한, 또다른 표적 영역에 대해 각각 특이적인, 1가지를 초과하는 종의 siRNA가 동시에 또는 순차적으로 세포 내로 도입될 수 있다.

[0095] 본 발명은 임의 유형의 표적 유전자 또는 뉴클레오티드 서열에 한정되지 않는다. 예를 들어, 표적 유전자는 세포 유전자, 내인성 유전자, 병원체-관련 유전자, 바이러스 유전자 또는 종양유전자일 수 있다. 혈관형성 유전자가 본 발명에 특히 중요한데, 일부 실시예가 경구 전달된 본 발명의 siRNA가 혈관생성, 신생혈관증식 또는 혈관형성 부위에 축적될 수 있다는 것을 강조하기 때문이다. 본 발명에 특히 흥미로운 이러한 부위에서의 혈관형성 유전자의 최신 목록이 [AngioDB: database of angiogenesis and angiogenesis-related molecules, Tae-Kwon Sohn, Eun-Joung Moon1, Seok-Ki Lee1, Hwan-Gue Cho2 and Kyu-Won Kim3, Nucleic Acids Research, 2002, Vol. 30, No. 1 369-371] 및 온라인 http://angiodb.snu.ac.kr/에 열거되어 있다. 특히 중요한 유전자들이 상세하게 분석되었고, 본원의 다른 곳에서 기재되어 있다.

[0096] 또다른 양상에서, 본 발명은 본 발명에 따른 dsRNA를 포함하는, 세포 내의 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 시약을 포함하는 키트를 또한 제공한다. 키트는 시험 샘플 또는 대상으로의 본 발명에 따른 dsRNA의 시험관내 또는 생체내 도입을 수행하기 위해 필요한 시약들 중 적어도 하나 이상을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 이같은 키트는 키트 성분들이 사용되는 절차를 상술하는 지침서를 또한 포함한다.

[0097] 본 명세서에서 사용된 "혈관형성 장애의 치료"는 신생혈관증식, 혈관생성 및/또는 혈관형성의 생리학적 및 병리학적 과정을 수반하는 질환의 치료를 위한 제약 조성물에서의 본 발명의 변형 siRNA의 용도를 의미한다. 따라서, 이러한 제약 조성물은 암 종양 성장 및 전이, 신생물, 안구 신생혈관증식 (황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 허혈성 망막병증, 미숙아 망막병증, 맥락막 신생혈관증식 포함), 류머티스 관절염, 골관절염, 만성 천식, 패혈성 쇼크, 염증성 질환, 활액막염, 뼈 및 연골 파괴, 판누스 성장, 골증식체 형성, 골수염, 건선, 비만, 혈관종, 카포시 육종, 죽상동맥경화증 (죽상 경화판 파열 포함), 자궁내막증, 사마귀, 과도한 모발 성장, 흉터 켈로이드, 알러지성 부종, 기능부전 자궁 출혈, 난포낭, 난소 과다자극, 자궁내막증, 골수염, 염증성 및 감염성 과정 (간염, 폐렴, 사구체신염), 천식, 비강 폴립, 이식, 간 재생, 백질연화증, 갑상선염, 갑상선 비대, 림프세포증식성 장애, 혈액학적 악성종양, 혈관 기형, 및 자간전증이 포함되지만 이에 한정되지 않는, 신생혈관증식, 혈관생성 또는 혈관형성의 억제를 필요로 하는 질환, 상태 및 장애를 치료하는데 유용하다.

[0098] 본원에서 사용된 "치료"는 질환, 장애 또는 상태의 과정을 억제하거나 감소시키기 위해, 질환, 장애 또는 상태의 증상을 억제하거나 감소시키기 위해, 또는 질환, 장애 또는 상태의 발병 또는 추가적인 발달을 예방적으로 방지하기 위해 취해진 행위를 의미한다. "치료하다"는 이의 인지 동사이다.

[0099] 본 발명의 치료제의 유효 용량은 질환 상태를 치료하는데 필요한 용량이다. 유효 용량은 질환의 유형, 사용된 조성물, 투여 경로, 치료될 포유동물의 유형, 고려되는 특정 포유동물의 신체적 특성. 동시 투약, 및 당업자가 인식할 기타 요인에 좌우된다. 일반적으로, 동물 체중 1 kg 당 0.1 mg/일 내지 100 mg/일 사이의 양의 siRNA가 효능에 따라 투여된다. 본 발명의 핵산 분자 및 이의 제형은 경구적으로, 국소적으로, 비경구적으로, 흡인 또는 스프레이에 의해, 또는 직장 내로 통상적인 비-독성의 제약상 허용가능한 담체, 보조제 및/또는 비히클을 함유하는 투약 단위 제형으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 비경구는 경피, 피하, 혈관내 (예를 들어, 정맥내), 근육내, 복강내, 또는 수막강내 주사, 또는 주입 기술 등을 포함한다. 또한, 본 발명의 핵산 분자 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 제형이 제공된다. 하나 이상의 본 발명의 핵산 분자가 하나 이상의

비-독성의 제약상 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제, 및 필요하다면 기타 활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 본 발명의 핵산 분자를 함유하는 제약 조성물은 경구 사용에 적절한 형태, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르일 수 있다.

[0100] 경구 사용을 목적으로 하는 조성물은 제약 조성물의 제작에 대한 업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있고, 이같은 조성물은 제약상 편안하고 맛좋은 제제를 제공하기 위해 하나 이상의 감미제, 풍미제, 착색제 또는 방부제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제작에 적절한 비-독성의 제약상 허용가능한 부형제와 부가혼합된 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제; 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화 및 붕해 작용제, 예를 들어 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 경구 사용을 위한 제형은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로 또한 제시될 수 있다. 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제작에 적절한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다.

[0101] 본 발명의 조성물의 경구 투여는, 가장 중요하게는 투약 제형물의 환자-제어 삼키기에 의해, 그러나 또한 이같은 전달의 기타 기계적 및 보조 수단에 의해, 위 또는 장에 직접적으로 물질을 투여하기 위한 모든 표준 기술을 포함한다.

[0102] 체중 1 kg 당 약 0.1 mg/일 내지 약 140 mg/일의 투여량 수준이 상기에서 지시된 상태의 치료에 유용하다 (약 0.5 mg 내지 약 7 g/대상/일). 단일 투약 제형이 생산되도록 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 호스트 및 특정 투여 방식에 따라 변한다. 투약 단위 제형은 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 임의의 특정 대상에 대한 명확한 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도, 약물 조합 및 치료법이 진행되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우되는 것으로 이해된다.

[0103] 본 발명의 치료제의 치료 효과는 다른 작용제와의 조합에 의해 증강될 수 있다. 전형적으로, 이같은 기타 작용제에는 유사한 질환, 예컨대 혈관형성 장애를 치료하는 것에서의 사용에 대해 공지된 작용제들이 포함될 것이다. 별법적으로, 이같은 작용제들은 본 발명의 치료제에 의해 야기되는 부작용 또는 원치않는 효과를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0104] 또한 본 발명의 siRNA에는 중요한 연구 용도가 있다. 한 이같은 연구에는 시험관 내에서의 혈관형성 과정에 대한 연구가 포함된다. "시험관 내에서의 혈관형성 과정"은 전체 동물을 사용하지 않는, 혈관형성 또는 혈관생성을 연구하기 위한 임의의 과정을 의미한다. 따라서, 혈관형성의 마커 또는 지표를 사용하여 혈관형성 과정의 단계들을 연구하는 시험관내 또는 생체외 방법 및 분석법이 이로써 포함된다.

[0105] RNA 가닥 뉴클레오티드 서열

[0106] 표 1에서 확인되는 siRNA 가닥 서열들이 하기의 표적들에 대한 적절한 siRNA 서열로 확인되었다: VEGFR-1 (진뱅크 관리 번호 AF06365), VEGFR-2 (진뱅크 관리 번호 AF063658), VEGFR-3 (진뱅크 관리 번호 NM_002020), Tie2 (TEK) (진뱅크 관리 번호 NM_000459), bFGFR (진뱅크 관리 번호 M60485), IL8RA (진뱅크 관리 번호 L19591), IL8RB (진뱅크 관리 번호 L19593), Fas (진뱅크 관리 번호 X89101), IGF2R (진뱅크 관리 번호 NM_000876).

표 1

인간 **VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, Tie2, bFGFR, IL8RA, IL8RB, Fas, IGF2R**에 대한 siRNA

표적 명칭	위치	**siRNA** 가이드 서열	서열 번호	**siRNA** 상보체	서열 번호
VEGFR-1	1731	UAUAAGAACUUGUUAACUGTG	1	CAGUUAACAAGUUCUUAUATT	451
VEGFR-1	1021	UACGGUUUCAAGCACCUGCTG	2	GCAGGUGCUUGAAACCGUATT	452
VEGFR-1	1209	UUUAUGCUCAGCAAGAUUGTA	3	CAAUCUUGCUGAGCAUAAATT	453
VEGFR-1	2904	UUAUCUUCCUGAAAGCCGGAG	4	CCGGCUUUCAGGAAGAUAATT	454
VEGFR-1	1363	UUGAGGGAUACCAUAUGCGGT	5	CGCAUAUGGUAUCCCUCAATT	455
VEGFR-1	1158	UUGAUAAUUAACGAGUAGCCA	6	GCUACUCGUUAAUUAUCAATT	456
VEGFR-1	1091	UUAACCAUACAACUUCCGGCG	7	CCGGAAGUUGUAUGGUUAATT	457
VEGFR-1	471	UUAGGUGACGUAACCCGGCAG	8	GCCGGGUUACGUCACCUAATT	458
VEGFR-1	2751	UUGCUCUUGAGGUAGUUGGAG	9	CCAACUACCUCAAGAGCAATT	459
VEGFR-1	636	UUUGUCUUAUACAAAUGCCCA	10	GGCAUUUGUAUAAGACAAATT	460
VEGFR-1	1254	UUGACAAUUAGAGUGGCAGTG	11	CUGCCACUCUAAUUGUCAATT	461
VEGFR-1	2375	UUAUAAUUGAUAGGUAGUCAG	12	GACUACCUAUCAAUUAUAATT	462
VEGFR-1	3536	UUGAGUAUGUAAACCCACUAT	13	AGUGGGUUUACAUACUCAATT	463
VEGFR-1	2971	UUCCAUAGUGAUGGGCUCCTT	14	GGAGCCCAUCACUAUGGAATT	464
VEGFR-1	1774	UCUGUUAUUAACUGUCCGCAG	15	GCGGACAGUUAAUAACAGATT	465
VEGFR-1	3494	UUGGGAUGUAGUCUUUACCAT	16	GGUAAAGACUACAUCCCAATT	466
VEGFR-1	2269	UGUUAGAGUGAUCAGCUCCAG	17	GGAGCUGAUCACUCUAACATT	467
VEGFR-1	525	UUUCCAUCAGGGAUCAAAGTG	18	CUUUGAUCCCUGAUGGAAATT	468
VEGFR-1	769	UUGAACUCUCGUGUUCAAGGG	19	CUUGAACACGAGAGUUCAATT	469
VEGFR-1	2246	UAGACUUGUCCGAGGUUCCTT	20	GGAACCUCGGACAAGUCUATT	470
VEGFR-1	732	UUGAGGACAAGAGUAUGGCCT	21	GCCAUACUCUUGUCCUCAATT	471
VEGFR-1	3813	UUACUGGUUACUCUCAAGUCA	22	ACUUGAGAGUAACCAGUAATT	472
VEGFR-1	3925	UUCCAGCUCAGCGUGGUCGTA	23	CGACCACGCUGAGCUGGAATT	473

[0107]

[0108]

VEGFR-1	1414	UGCUUCGGAAUGAUUAUGGTT	24	CCAUAAUCAUUCCGAAGCATT	474
VEGFR-1	615	UUGACUGUUGCUUCACAGGTC	25	CCUGUGAAGCAACAGUCAATT	475
VEGFR-1	3300	UCAUCCAUUUGUACUCCUGGG	26	CAGGAGUACAAAUGGAUGATT	476
VEGFR-1	2845	UGGUUUCUUGCCUUGUUCCAG	27	GGAACAAGGCAAGAAACCATT	477
VEGFR-1	2802	UUAGGCUCCAUGUGUAGUGCT	28	CACUACACAUGGAGCCUAATT	478
VEGFR-1	1564	UCUAGAGUCAGCCACAACCAA	29	GGUUGUGGCUGACUCUAGATT	479
VEGFR-1	1154	UAAUUAACGAGUAGCCACGAG	30	CGUGGCUACUCGUUAAUUATT	480
VEGFR-1	1090	UAACCAUACAACUUCCGGCGA	31	GCCGGAAGUUGUAUGGUUATT	481
VEGFR-1	1260	UUCACAUUGACAAUUAGAGTG	32	CUCUAAUUGUCAAUGUGAATT	482
VEGFR-1	3530	AUGUAAACCCACUAUUUCCTG	33	GGAAAUAGUGGGUUUACAUTT	483
VEGFR-1	1177	AUCCUCUUCAGUUACGUCCTT	34	GGACGUAACUGAAGAGGAUTT	484
VEGFR-1	1193	UUGUAUAAUUCCCUGCAUCCT	35	GAUGCAGGGAAUUAUACAATT	485
VEGFR-1	1092	UUUAACCAUACAACUUCCGGC	36	CGGAAGUUGUAUGGUUAAATT	486
VEGFR-1	627	UACAAAUGCCCAUUGACUGTT	37	CAGUCAAUGGGCAUUUGUATT	487
VEGFR-1	474	AUGUUAGGUGACGUAACCCGG	38	GGGUUACGUCACCUAACAUTT	488
VEGFR-1	2761	UAAGUCACGUUUGCUCUUGAG	39	CAAGAGCAAACGUGACUUATT	489
VEGFR-1	2752	UUUGCUCUUGAGGUAGUUGGA	40	CAACUACCUCAAGAGCAAATT	490
VEGFR-1	3516	UUUCCUGUCAGUAUGGCAUTG	41	AUGCCAUACUGACAGGAAATT	491
VEGFR-1	1790	UACUGUAGUGCAUUGUUCUGT	42	AGAACAAUGCACUACAGUATT	492
VEGFR-1	1155	AUAAUUAACGAGUAGCCACGA	43	GUGGCUACUCGUUAAUUAUTT	493
VEGFR-1	1370	UUGUAGGUUGAGGGAUACCAT	44	GGUAUCCCUCAACCUACAATT	494
VEGFR-1	2227	UUGAACAGUGAGGUAUGCUGA	45	AGCAUACCUCACUGUUCAATT	495
VEGFR-1	3481	UUUACCAUCCUGUUGUACATT	46	UGUACAACAGGAUGGUAAATT	496
VEGFR-1	1261	UUUCACAUUGACAAUUAGAGT	47	UCUAAUUGUCAAUGUGAAATT	497
VEGFR-1	1791	AUACUGUAGUGCAUUGUUCTG	48	GAACAAUGCACUACAGUAUTT	498
VEGFR-1	3805	UACUCUCAAGUCAAUCUUGAG	49	CAAGAUUGACUUGAGAGUATT	499
VEGFR-1	2764	AAAUAAGUCACGUUUGCUCTT	50	GAGCAAACGUGACUUAUUUTT	500
VEGFR-2	617	UAAUAGACUGGUAACUUUCAT	51	GAAAGUUACCAGUCUAUUATT	501

[0109]

VEGFR-2	2686	UAGAAGGUUGACCACAUUGAG	52	CAAUGUGGUCAACCUUCUATT	502
VEGFR-2	561	UAGCUGAUCAUGUAGCUGGGA	53	CCAGCUACAUGAUCAGCUATT	503
VEGFR-2	525	UUGCUGUCCCAGGAAAUUCTG	54	GAAUUUCCUGGGACAGCAATT	504
VEGFR-2	2277	AUGAUUUCCAAGUUCGUCUTT	55	AGACGAACUUGGAAAUCAUTT	505
VEGFR-2	395	UAAUGUACACGACUCCAUGTT	56	CAUGGAGUCGUGUACAUUATT	506
VEGFR-2	2410	UUCAUCUGGAUCCAUGACGAT	57	CGUCAUGGAUCCAGAUGAATT	507
VEGFR-2	2007	UGAUUCUCCAGGUUUCCUGTG	58	CAGGAAACCUGGAGAAUCATT	508
VEGFR-2	1323	UAGACCGUACAUGUCAGCGTT	59	CGCUGACAUGUACGGUCUATT	509
VEGFR-2	3382	UUCUGGUGUAGUAUAAUCAGG	60	UGAUUAUACUACACCAGAATT	510
VEGFR-2	3078	UUUCGUGCCGCCAGGUCCCTG	61	GGGACCUGGCGGCACGAAATT	511
VEGFR-2	1432	UUCUUCACAAGGGUAUGGGTT	62	CCCAUACCCUUGUGAAGAATT	512
VEGFR-2	1817	UCAAUUUCCAAAGAGUAUCCA	63	GAUACUCUUUGGAAAUUGATT	513
VEGFR-2	688	UAGUUCAAUUCCAUGAGACGG	64	GUCUCAUGGAAUUGAACUATT	514
VEGFR-2	2310	AACAUGGCAAUCACCGCCGTG	65	CGGCGGUGAUUGCCAUGUUTT	515
VEGFR-2	2130	UCCUUCAAUACAAUGCCUGAG	66	CAGGCAUUGUAUUGAAGGATT	516
VEGFR-2	799	UACAAGUUUCUUAUGCUGATG	67	UCAGCAUAAGAAACUUGUATT	517
VEGFR-2	3523	UGAUAUCGGAAGAACAAUGTA	68	CAUUGUUCUUCCGAUAUCATT	518
VEGFR-2	1843	UGUGCUAUUAGAGAACAUGGT	69	CAUGUUCUCUAAUAGCACATT	519
VEGFR-2	2941	UUCUACAUCACUGAGGGACTT	70	GUCCCUCAGUGAUGUAGAATT	520
VEGFR-2	2088	UCUUUAAACCACAUGAUCUGT	71	AGAUCAUGUGGUUUAAAGATT	521
VEGFR-2	472	UCUUGCACAAAGUGACACGTT	72	CGUGUCACUUUGUGCAAGATT	522
VEGFR-2	180	UGAUUAUUGGGCCAAAGCCAG	73	GGCUUUGGCCCAAUAAUCATT	523
VEGFR-2	1568	AUUUGUACAAAGCUGACACAT	74	GUGUCAGCUUUGUACAAAUTT	524
VEGFR-2	3141	UAAAUAUCCCGGGCCAAGCCA	75	GCUUGGCCCGGGAUAUUUATT	525
VEGFR-2	3769	AACCAUACCACUGUCCGUCTG	76	GACGGACAGUGGUAUGGUUTT	526
VEGFR-2	3920	UGUCAUCGGAGUGAUAUCCGG	77	GGAUAUCACUCCGAUGACATT	527
VEGFR-2	1718	UCUCAAACGUAGAUCUGUCTG	78	GACAGAUCUACGUUUGAGATT	528
VEGFR-2	2919	UCCUCCACAAAUCCAGAGCTG	79	GCUCUGGAUUUGUGGAGGATT	529

[0110]

VEGFR-2	324	UAAAUGACCGAGGCCAAGUCA	80	ACUUGGCCUCGGUCAUUUATT	530
VEGFR-2	1050	UAACCAAGGUACUUCGCAGGG	81	CUGCGAAGUACCUUGGUUATT	531
VEGFR-2	56	UAGGCAAACCCACAGAGGCGG	82	GCCUCUGUGGGUUUGCCUATT	532
VEGFR-2	2453	UGGCAUCAUAAGGCAGUCGTT	83	CGACUGCCUUAUGAUGCCATT	533
VEGFR-2	1303	UUGAGUGGUGCCGUACUGGTA	84	CCAGUACGGCACCACUCAATT	534
VEGFR-2	1813	UUUCCAAAGAGUAUCCAAGTT	85	CUUGGAUACUCUUUGGAAATT	535
VEGFR-2	2015	UUGUCGUCUGAUUCUCCAGGT	86	CUGGAGAAUCAGACGACAATT	536
VEGFR-2	3088	UAAGAGGAUAUUUCGUGCCGC	87	GGCACGAAAUAUCCUCUUATT	537
VEGFR-2	625	UAUGUACAUAAUAGACUGGTA	88	CCAGUCUAUUAUGUACAUATT	538
VEGFR-2	800	UUACAAGUUUCUUAUGCUGAT	89	CAGCAUAAGAAACUUGUAATT	539
VEGFR-2	811	UAGGUCUCGGUUUACAAGUTT	90	ACUUGUAAACCGAGACCUATT	540
VEGFR-2	812	UUAGGUCUCGGUUUACAAGTT	91	CUUGUAAACCGAGACCUAATT	541
VEGFR-2	3093	UCCGAUAAGAGGAUAUUUCGT	92	GAAAUAUCCUCUUAUCGGATT	542
VEGFR-2	801	UUUACAAGUUUCUUAUGCUGA	93	AGCAUAAGAAACUUGUAAATT	543
VEGFR-2	2009	UCUGAUUCUCCAGGUUUCCTG	94	GGAAACCUGGAGAAUCAGATT	544
VEGFR-2	2127	UUCAAUACAAUGCCUGAGUCT	95	ACUCAGGCAUUGUAUUGAATT	545
VEGFR-2	1585	UUUGUUGACCGCUUCACAUTT	96	AUGUGAAGCGGUCAACAAATT	546
VEGFR-2	562	AUAGCUGAUCAUGUAGCUGGG	97	CAGCUACAUGAUCAGCUAUTT	547
VEGFR-2	3906	UAUCCGGACUGGUAGCCGCTT	98	GCGGCUACCAGUCCGGAUATT	548
VEGFR-2	1316	UACAUGUCAGCGUUUGAGUGG	99	ACUCAAACGCUGACAUGUATT	549
VEGFR-2	3520	UAUCGGAAGAACAAUGUAGTC	100	CUACAUUGUUCUUCCGAUATT	550
VEGFR-3	453	UUCCUGUUGACCAAGAGCGTG	101	CGCUCUUGGUCAACAGGAATT	551
VEGFR-3	2694	UUGAGCUCCGACAUCAGCGCG	102	CGCUGAUGUCGGAGCUCAATT	552
VEGFR-3	1689	UUGGAUUCGAUGGUGAAGCCG	103	GCUUCACCAUCGAAUCCAATT	553
VEGFR-3	988	UUCAUGCACAAUGACCUCGGT	104	CGAGGUCAUUGUGCAUGAATT	554
VEGFR-3	4374	UUACCAAGGAAUAAUCGGCGG	105	GCCGAUUAUUCCUUGGUAATT	555
VEGFR-3	2142	UCUUUGUACCACACGAUGCTG	106	GCAUCGUGUGGUACAAAGATT	556
VEGFR-3	1833	UUGCAGUCGAGCAGAAGCGGG	107	CGCUUCUGCUCGACUGCAATT	557

VEGFR-3	3903	UUCAGCUACCUGAAGCCGCTT	108	GCGGCUUCAGGUAGCUGAATT	558
VEGFR-3	3273	UACACCUUGUCGAAGAUGCTT	109	GCAUCUUCGACAAGGUGUATT	559
VEGFR-3	1107	UACCACUGGAACUCGGGCGGG	110	CGCCCGAGUUCCAGUGGUATT	560
VEGFR-3	336	UAGCAGACGUAGCUGCCUGTG	111	CAGGCAGCUACGUCUGCUATT	561
VEGFR-3	2607	UUGUGGAUGCCGAAAGCGGAG	112	CCGCUUUCGGCAUCCACAATT	562
VEGFR-3	1556	UCACAGUCUUAUUCUUUCCCT	113	GGAAAGAAUAAGACUGUGATT	563
VEGFR-3	108	UCCGUGAUGUUCAAGGUCGGG	114	CGACCUUGAACAUCACGGATT	564
VEGFR-3	1954	AUAGUGGCCCUCGUGCUCGGG	115	CGAGCACGAGGGCCACUAUTT	565
VEGFR-3	2100	AAGCACUGCAUCUCCAGCGAG	116	CGCUGGAGAUGCAGUGCUUTT	566
VEGFR-3	693	UCAUAGAGCUCGUUGCCUGTG	117	CAGGCAACGAGCUCUAUGATT	567
VEGFR-3	2337	AGGAUCACGAUCUCCAUGCTG	118	GCAUGGAGAUCGUGAUCCUTT	568
VEGFR-3	2054	UCAAGUUCUGCGUGAGCCGAG	119	CGGCUCACGCAGAACUUGATT	569
VEGFR-3	860	UCUGUUGGGAGCGUCGCUCGG	120	GAGCGACGCUCCCAACAGATT	570
VEGFR-3	2436	UAGCCCGUCUUGAUGUCUGCG	121	CAGACAUCAAGACGGGCUATT	571
VEGFR-3	3759	UUCAUCCUGGAGGAACCACGG	122	GUGGUUCCUCCAGGAUGAATT	572
VEGFR-3	288	AACACCUUGCAGUAGGGCCTG	123	GGCCCUACUGCAAGGUGUUTT	573
VEGFR-3	1485	UGCGUGGUCACCGCCCUCCAG	124	GGAGGGCGGUGACCACGCATT	574
VEGFR-3	2502	UCGUAGGACAGGUAUUCGCAT	125	GCGAAUACCUGUCCUACGATT	575
VEGFR-3	925	AUACGAGCCCAGGUCGUGCTG	126	GCACGACCUGGGCUCGUAUTT	576
VEGFR-3	426	UUGUUGAUGAAUGGCUGCUCA	127	AGCAGCCAUUCAUCAACAATT	577
VEGFR-3	3189	UAGAUGUCCCGGGCAAGGCCA	128	GCCUUGCCCGGGACAUCUATT	578
VEGFR-3	2274	UUGACGCAGCCCUUGGGUCTG	129	GACCCAAGGGCUGCGUCAATT	579
VEGFR-3	2196	UUCUGGUUGGAGUCCGCCAAG	130	UGGCGGACUCCAACCAGAATT	580
VEGFR-3	2019	UGCACCGACAGGUACUUCUTG	131	AGAAGUACCUGUCGGUGCATT	581
VEGFR-3	360	AUGCGUGCCUUGAUGUACUTG	132	AGUACAUCAAGGCACGCAUTT	582
VEGFR-3	1755	UACUUGUAGCUGUCGGCUUGG	133	AAGCCGACAGCUACAAGUATT	583
VEGFR-3	3037	UUCCAUGGUCAGCGGGCUCAG	134	GAGCCCGCUGACCAUGGAATT	584

[0111]

[0112]

VEGFR-3	1018	UUUGAGCCACUCGACGCUGAT	135	CAGCGUCGAGUGGCUCAAATT	585
VEGFR-3	1684	UUCGAUGGUGAAGCCGUCGGG	136	CGACGGCUUCACCAUCGAATT	586
VEGFR-3	4373	UACCAAGGAAUAAUCGGCGGG	137	CGCCGAUUAUUCCUUGGUATT	587
VEGFR-3	987	UCAUGCACAAUGACCUCGGTG	138	CCGAGGUCAUUGUGCAUGATT	588
VEGFR-3	3267	UUGUCGAAGAUGCUUUCAGGG	139	CUGAAAGCAUCUUCGACAATT	589
VEGFR-3	4387	UGUAUUACUCAUAUUACCAAG	140	UGGUAAUAUGAGUAAUACATT	590
VEGFR-3	3883	UUCUUGUCUAUGCCUGCUCTC	141	GAGCAGGCAUAGACAAGAATT	591
VEGFR-3	4376	UAUUACCAAGGAAUAAUCGGC	142	CGAUUAUUCCUUGGUAAUATT	592
VEGFR-3	2140	UUUGUACCACACGAUGCUGGG	143	CAGCAUCGUGUGGUACAAATT	593
VEGFR-3	978	AUGACCUCGGUGCUCUCCCGA	144	GGGAGAGCACCGAGGUCAUTT	594
VEGFR-3	2427	UUGAUGUCUGCGUGGGCCGGC	145	CGGCCCACGCAGACAUCAATT	595
VEGFR-3	1109	UGUACCACUGGAACUCGGGCG	146	CCCGAGUUCCAGUGGUACATT	596
VEGFR-3	319	UGUGUCGUUGGCAUGUACCTC	147	GGUACAUGCCAACGACACATT	597
VEGFR-3	1843	AUGCACGUUCUUGCAGUCGAG	148	CGACUGCAAGAACGUGCAUTT	598
VEGFR-3	317	UGUCGUUGGCAUGUACCUCGT	149	GAGGUACAUGCCAACGACATT	599
VEGFR-3	700	CUGGAUGUCAUAGAGCUCGTT	150	CGAGCUCUAUGACAUCCAGTT	600
Tie-2 (TEK)	1223	UAAGCUUACAAUCUGGCCCGT	151	GGGCCAGAUUGUAAGCUUATT	601
Tie-2 (TEK)	2350	UAUCUUCACAUCAACGUGCTG	152	GCACGUUGAUGUGAAGAUATT	602
Tie-2 (TEK)	706	UAUGUUCACGUUAUCUCCCTT	153	GGGAGAUAACGUGAACAUATT	603
Tie-2 (TEK)	3561	UUUAAGGACACCAAUAUCUGG	154	AGAUAUUGGUGUCCUUAAATT	604
Tie-2 (TEK)	2763	UGAAAUUUGAUGUCAUUCCAG	155	GGAAUGACAUCAAAUUUCATT	605
Tie-2 (TEK)	174	UUGUUUACAAGUUAGAGGCAA	156	GCCUCUAACUUGUAAACAATT	606
Tie-2 (TEK)	1183	UUCAUUGCACUGCAGACCCTT	157	GGGUCUGCAGUGCAAUGAATT	607
Tie-2 (TEK)	805	UAGAAUAUCAGGUACUUCATG	158	UGAAGUACCUGAUAUUCUATT	608
Tie-2 (TEK)	2601	UUCAAUUGCAAUAUGAUCAGA	159	UGAUCAUAUUGCAAUUGAATT	609
Tie-2 (TEK)	2277	UAGCCAUCCAAUAUUGUCCAA	160	GGACAAUAUUGGAUGGCUATT	610
Tie-2 (TEK)	1366	UACUUCUAUAUGAUCUGGCAA	161	GCCAGAUCAUAUAGAAGUATT	611
Tie-2 (TEK)	32	UUUGGUAUCAGCAGGGCUGGG	162	CAGCCCUGCUGAUACCAAATT	612

[0113]

Tie-2 (TEK)	4085	UGUACUAUCAGGGUCAUUGTT	163	CAAUGACCCUGAUAGUACATT	613
Tie-2 (TEK)	3881	UUCUGAUUUCAGCCCAUUCTT	164	GAAUGGGCUGAAAUCAGAATT	614
Tie-2 (TEK)	646	UUGUUGACGCAUCUUCAUGGT	165	CAUGAAGAUGCGUCAACAATT	615
Tie-2 (TEK)	4021	AUAGCAUUCAACAUAAAGGTA	166	CCUUUAUGUUGAAUGCUAUTT	616
Tie-2 (TEK)	209	UUUGUGACUUUCCAUUAGCAT	167	GCUAAUGGAAAGUCACAAATT	617
Tie-2 (TEK)	4223	UAAAUGAAACGGGACUGGCTG	168	GCCAGUCCCGUUUCAUUUATT	618
Tie-2 (TEK)	3961	UACUAAUUGUACUCACGCCTT	169	GGCGUGAGUACAAUUAGUATT	619
Tie-2 (TEK)	1771	UUGAAUAUGUUGCCAAGCCTC	170	GGCUUGGCAACAUAUUCAATT	620
Tie-2 (TEK)	3909	UUAUUGCAUAUGAAACCACAA	171	GUGGUUUCAUAUGCAAUAATT	621
Tie-2 (TEK)	3606	UAAAGCGUGGUAUUCACGUAG	172	ACGUGAAUACCACGCUUUATT	622
Tie-2 (TEK)	477	AUUAAGGCUUCAAAGUCCCTT	173	GGGACUUUGAAGCCUUAAUTT	623
Tie-2 (TEK)	3421	UUCUGCACAAGUCAUCCCGCA	174	CGGGAUGACUUGUGCAGAATT	624
Tie-2 (TEK)	2730	UAAAUUGUAGGAUCUGGGUTG	175	ACCCAGAUCCUACAAUUUATT	625
Tie-2 (TEK)	1800	UAGUUGAGUGUAACAAUCUCA	176	AGAUUGUUACACUCAACUATT	626
Tie-2 (TEK)	3385	UAAGCUAACAAUCUCCCAUAG	177	AUGGGAGAUUGUUAGCUUATT	627
Tie-2 (TEK)	1692	UAAGGCUCAGAGCUGAUGUTG	178	ACAUCAGCUCUGAGCCUUATT	628
Tie-2 (TEK)	1657	AUGUCCAGUGUCAAUCACGTT	179	CGUGAUUGACACUGGACAUTT	629
Tie-2 (TEK)	3665	UUCUGUCCUAGGCCGCUUCTT	180	GAAGCGGCCUAGGACAGAATT	630
Tie-2 (TEK)	2091	UUAAGUAGCACCGAAGUCAAG	181	UGACUUCGGUGCUACUUAATT	631
Tie-2 (TEK)	2827	UAACCCAUCCUUCUUGAUGCG	182	CAUCAAGAAGGAUGGGUUATT	632
Tie-2 (TEK)	1979	UUGGUUGCCAGGUCAAAUUTA	183	AAUUUGACCUGGCAACCAATT	633
Tie-2 (TEK)	67	UAGAUUAGGAUGGGAAAGGCT	184	CCUUUCCCAUCCUAAUCUATT	634
Tie-2 (TEK)	3459	UUCUCCAGUCUGUAGCCCUGG	185	AGGGCUACAGACUGGAGAATT	635
Tie-2 (TEK)	2764	UUGAAAUUUGAUGUCAUUCCA	186	GAAUGACAUCAAAUUUCAATT	636
Tie-2 (TEK)	3560	UUAAGGACACCAAUAUCUGGG	187	CAGAUAUUGGUGUCCUUAATT	637
Tie-2 (TEK)	715	UUUGAAAGAUAUGUUCACGTT	188	CGUGAACAUAUCUUUCAAATT	638
Tie-2 (TEK)	1368	UUUACUUCUAUAUGAUCUGGC	189	CAGAUCAUAUAGAAGUAAATT	639
Tie-2 (TEK)	2351	UUAUCUUCACAUCAACGUGCT	190	CACGUUGAUGUGAAGAUAATT	640

Tie-2 (TEK)	205	UGACUUUCCAUUAGCAUCGTC	191	CGAUGCUAAUGGAAAGUCATT	641
Tie-2 (TEK)	3957	AAUUGUACUCACGCCUUCCTA	192	GGAAGGCGUGAGUACAAUUTT	642
Tie-2 (TEK)	3962	AUACUAAUUGUACUCACGCCT	193	GCGUGAGUACAAUUAGUAUTT	643
Tie-2 (TEK)	2352	UUUAUCUUCACAUCAACGUGC	194	ACGUUGAUGUGAAGAUAAATT	644
Tie-2 (TEK)	3963	UAUACUAAUUGUACUCACGCC	195	CGUGAGUACAAUUAGUAUATT	645
Tie-2 (TEK)	1777	UGUCACUUGAAUAUGUUGCCA	196	GCAACAUAUUCAAGUGACATT	646
Tie-2 (TEK)	3388	UCCUAAGCUAACAAUCUCCCA	197	GGAGAUUGUUAGCUUAGGATT	647
Tie-2 (TEK)	636	AUCUUCAUGGUUCGUAUCCTG	198	GGAUACGAACCAUGAAGAUTT	648
Tie-2 (TEK)	74	UCCUUUGUAGAUUAGGAUGGG	199	CAUCCUAAUCUACAAAGGATT	649
Tie-2 (TEK)	707	AUAUGUUCACGUUAUCUCCCT	200	GGAGAUAACGUGAACAUAUTT	650
bFGFR	3814	UAAAUCUCUGGUAACGACCCT	201	GGUCGUUACCAGAGAUUUATT	651
bFGFR	1478	UUACACAUGAACUCCACGUTG	202	ACGUGGAGUUCAUGUGUAATT	652
bFGFR	3773	UAUACUCAGAUUUAUCAACTT	203	GUUGAUAAAUCUGAGUAUATT	653
bFGFR	715	UAGCGGUGCAGAGUGUGGCTG	204	GCCACACUCUGCACCGCUATT	654
bFGFR	575	UUCAAACUGACCCUCGCUCGG	205	GAGCGAGGGUCAGUUUGAATT	655
bFGFR	646	UUCUGCAGUUAGAGGUUGGTG	206	CCAACCUCUAACUGCAGAATT	656
bFGFR	3625	AUCGGAAUUAAUAAGCCACTG	207	GUGGCUUAUUAAUUCCGAUTT	657
bFGFR	2318	UACAAGGGACCAUCCUGCGTG	208	CGCAGGAUGGUCCCUUGUATT	658
bFGFR	1439	UUGUUGGCGGGCAACCCUGCT	209	CAGGGUUGCCCGCCAACAATT	659
bFGFR	3860	AUAGCAACUGAUGCCUCCCAG	210	GGGAGGCAUCAGUUGCUAUTT	660
bFGFR	3163	UGAGGGUUACAGCUGACGGTG	211	CCGUCAGCUGUAACCCUCATT	661
bFGFR	2600	UCGAUGUGGGUGAAUGUCCCGT	212	GGGACAUUCACCACAUCGATT	662
bFGFR	2513	UCUCGGUGUAUGCACUUCUTG	213	AGAAGUGCAUACACCGAGATT	663
bFGFR	2214	UUUCUCUGUUGCGUCCGACTT	214	GUCGGACGCAACAGAGAAATT	664
bFGFR	1346	UUCUCCACAAUGCAGGUGUAG	215	ACACCUGCAUUGUGGAGAATT	665
bFGFR	1556	UUGUCUGGGCCAAUCUUGCTC	216	GCAAGAUUGGCCCAGACAATT	666
bFGFR	2671	UCCGGUCAAAUAAUGCCUCGG	217	GAGGCAUUAUUUGACCGGATT	667
bFGFR	3105	UUUGAGUCCGCCAUUGGCAAG	218	UGCCAAUGGCGGACUCAAATT	668

[0114]

[0115]

bFGFR	2091	UUUGCCUAAGACCAGUCUGTC	219	CAGACUGGUCUUAGGCAAATT	669
bFGFR	1590	UCCAGCAGUCUUCAAGAUCTG	220	GAUCUUGAAGACUGCUGGATT	670
bFGFR	1689	UCCGAUAGAGUUACCCGCCAA	221	GGCGGGUAACUCUAUCGGATT	671
bFGFR	1319	UUGUCAGAGGGCACCACAGAG	222	CUGUGGUGCCCUCUGACAATT	672
bFGFR	2342	UUGGAGGCAUACUCCACGATG	223	UCGUGGAGUAUGCCUCCAATT	673
bFGFR	107	UCUCGGUCCCGACCGGACGTG	224	CGUCCGGUCGGGACCGAGATT	674
bFGFR	3662	UCUGGUACCAGGCAUUUGGTC	225	CCAAAUGCCUGGUACCAGATT	675
bFGFR	2150	UUGUCCAGCCCGAUAGCCUCT	226	AGGCUAUCGGGCUGGACAATT	676
bFGFR	1517	UUUAGCCACUGGAUGUGCGGC	227	CGCACAUCCAGUGGCUAAATT	677
bFGFR	1264	UGUAGCCUCCAAUUCUGUGGT	228	CACAGAAUUGGAGGCUACATT	678
bFGFR	3576	UUCAAUCGUGGCUCGAAGCAC	229	GCUUCGAGCCACGAUUGAATT	679
bFGFR	613	AUCUCCAUGGAUACUCCACAG	230	GUGGAGUAUCCAUGGAGAUTT	680
bFGFR	1221	UUUCAACCAGCGCAGUGUGGG	231	CACACUGCGCUGGUUGAAATT	681
bFGFR	3004	UAGAGCUCCGGGUGUCGGGAA	232	CCCGACACCCGGAGCUCUATT	682
bFGFR	3825	UUACCGAUGGGUAAAUCUCTG	233	GAGAUUUACCCAUCGGUAATT	683
bFGFR	3813	AAAUCUCUGGUAACGACCCTT	234	GGGUCGUUACCAGAGAUUUTT	684
bFGFR	3861	UAUAGCAACUGAUGCCUCCCA	235	GGAGGCAUCAGUUGCUAUATT	685
bFGFR	576	UUUCAAACUGACCCUCGCUCG	236	AGCGAGGGUCAGUUUGAAATT	686
bFGFR	3772	AUACUCAGAUUUAUCAACUTT	237	AGUUGAUAAAUCUGAGUAUTT	687
bFGFR	3824	UACCGAUGGGUAAAUCUCUGG	238	AGAGAUUUACCCAUCGGUATT	688
bFGFR	2319	AUACAAGGGACCAUCCUGCGT	239	GCAGGAUGGUCCCUUGUAUTT	689
bFGFR	3771	UACUCAGAUUUAUCAACUUTG	240	AAGUUGAUAAAUCUGAGUATT	690
bFGFR	2511	UCGGUGUAUGCACUUCUUGGA	241	CAAGAAGUGCAUACACCGATT	691
bFGFR	2333	UACUCCACGAUGACAUACAAG	242	UGUAUGUCAUCGUGGAGUATT	692
bFGFR	3624	UCGGAAUUAAUAAGCCACUGG	243	AGUGGCUUAUUAAUUCCGATT	693
bFGFR	1304	ACAGAGUCCAUUAUGAUGCTC	244	GCAUCAUAAUGGACUCUGUTT	694
bFGFR	1608	UUUGUCGGUGGUAUUAACUCC	245	AGUUAAUACCACCGACAAATT	695
bFGFR	1301	GAGUCCAUUAUGAUGCUCCAG	246	GGAGCAUCAUAAUGGACUCTT	696
bFGFR	3626	UAUCGGAAUUAAUAAGCCACT	247	UGGCUUAUUAAUUCCGAUATT	697
bFGFR	2672	AUCCGGUCAAAUAAUGCCUCG	248	AGGCAUUAUUUGACCGGAUTT	698
bFGFR	2213	UUCUCUGUUGCGUCCGACUTC	249	AGUCGGACGCAACAGAGAATT	699

[0116]

bFGFR	2597	AUGUGGUGAAUGUCCCGUGCG	250	CACGGGACAUUCACCACAUTT	700
IL8RA	1971	UUUAUUAGGAACAUCUGCCTG	251	GGCAGAUGUUCCUAAUAAATT	701
IL8RA	75	UUGAUCUAACUGAAGCACCGG	252	GGUGCUUCAGUUAGAUCAATT	702
IL8RA	645	AUUGUUUGGAUGGUAAGCCTG	253	GGCUUACCAUCCAAACAAUTT	703
IL8RA	1431	UAAUUAGCCAGUUAGUGGGTT	254	CCCACUAACUGGCUAAUUATT	704
IL8RA	1378	UUCGUUUCCAUGGAGGUGCAA	255	GCACCUCCAUGGAAACGAATT	705
IL8RA	1470	UCAUCUAAUGUCAGAUUCGGG	256	CGAAUCUGACAUUAGAUGATT	706
IL8RA	218	UACUUGUUGAGUGUCUCAGTT	257	CUGAGACACUCAACAAGUATT	707
IL8RA	1101	AUGACGUGCCAAGAACUCCTT	258	GGAGUUCUUGGCACGUCAUTT	708
IL8RA	677	UUUCCCAGGACCUCAUAGCAA	259	GCUAUGAGGUCCUGGGAAATT	709
IL8RA	1178	AAGAGAUAUUCCUUCAUCGAT	260	CGAUGAAGGAAUAUCUCUUTT	710
IL8RA	1543	UUGAGGAGAUGCUCCUGUGAG	261	CACAGGAGCAUCUCCUCAATT	711
IL8RA	1783	UCUUGUGGCAUAGAUCUGGCT	262	CCAGAUCUAUGCCACAAGATT	712
IL8RA	1249	AUAGUGCCUGUCCAGAGCCAG	263	GGCUCUGGACAGGCACUAUTT	713
IL8RA	1520	UCAACGAGAGCAUCCAGCCCT	264	GGCUGGAUGCUCUCGUUGATT	714
IL8RA	1068	AUGCAUAGCCAGGAUCUUGAG	265	CAAGAUCCUGGCUAUGCAUTT	715
IL8RA	1347	UUGGAGGUACCUCAACAGCTC	266	GCUGUUGAGGUACCUCCAATT	716
IL8RA	1208	UCAGGGUGUUGGUUAUUCUTT	267	AGAAUAACCAACACCCUGATT	717
IL8RA	117	AUCUGUAAUAUUUGACAUGTC	268	CAUGUCAAAUAUUACAGAUTT	718
IL8RA	1862	UGCUUGUCUCGUUCCACUUGG	269	AAGUGGAACGAGACAAGCATT	719
IL8RA	1153	UUCAGAGGUUGGAAGAGACAT	270	GUCUCUUCCAACCUCUGAATT	720
IL8RA	640	UUGGAUGGUAAGCCUGGCGGA	271	CGCCAGGCUUACCAUCCAATT	721
IL8RA	1411	UAAAGAUGUGACGUUCAACGG	272	GUUGAACGUCACAUCUUUATT	722
IL8RA	71	UCUAACUGAAGCACCGGCCAG	273	GGCCGGUGCUUCAGUUAGATT	723
IL8RA	1397	UCAACGGGAAUGAUGGUGCTT	274	GCACCAUCAUUCCCGUUGATT	724
IL8RA	644	UUGUUUGGAUGGUAAGCCUGG	275	AGGCUUACCAUCCAAACAATT	725
IL8RA	641	UUUGGAUGGUAAGCCUGGCGG	276	GCCAGGCUUACCAUCCAAATT	726
IL8RA	76	UUUGAUCUAACUGAAGCACCG	277	GUGCUUCAGUUAGAUCAAATT	727
IL8RA	1398	UUCAACGGGAAUGAUGGUGCT	278	CACCAUCAUUCCCGUUGAATT	728
IL8RA	1381	UGCUUCGUUUCCAUGGAGGTG	279	CCUCCAUGGAAACGAAGCATT	729
IL8RA	1769	UCUGGCUUCCAAACCCUCUTT	280	AGAGGGUUUGGAAGCCAGATT	730
IL8RA	1435	AUGCUAAUUAGCCAGUUAGTG	281	CUAACUGGCUAAUUAGCAUTT	731
IL8RA	1175	AGAUAUUCCUUCAUCGAUGGT	282	CAUCGAUGAAGGAAUAUCUTT	732
IL8RA	1970	UUAUUAGGAACAUCUGCCUGC	283	AGGCAGAUGUUCCUAAUAATT	733
IL8RA	1432	CUAAUUAGCCAGUUAGUGGGT	284	CCACUAACUGGCUAAUUAGTT	734
IL8RA	74	UGAUCUAACUGAAGCACCGGC	285	CGGUGCUUCAGUUAGAUCATT	735

IL8RA	646	AAUUGUUUGGAUGGUAAGCCT	286	GCUUACCAUCCAAACAAUUTT	736
IL8RA	639	UGGAUGGUAAGCCUGGCGGAA	287	CCGCCAGGCUUACCAUCCATT	737
IL8RA	1082	UUGCUGACCAGGCCAUGCATA	288	UGCAUGGCCUGGUCAGCAATT	738
IL8RA	1770	AUCUGGCUUCCAAACCCUCTT	289	GAGGGUUUGGAAGCCAGAUTT	739
IL8RA	81	AAUGGUUUGAUCUAACUGAAG	290	UCAGUUAGAUCAAACCAUUTT	740
IL8RA	1372	UCCAUGGAGGUGCAAAGGCCG	291	GCCUUUGCACCUCCAUGGATT	741
IL8RA	1388	AUGAUGGUGCUUCGUUUCCAT	292	GGAAACGAAGCACCAUCAUTT	742
IL8RA	643	UGUUUGGAUGGUAAGCCUGGC	293	CAGGCUUACCAUCCAAACATT	743
IL8RA	1784	UUCUUGUGGCAUAGAUCUGGC	294	CAGAUCUAUGCCACAAGAATT	744
IL8RA	1524	AGGGUCAACGAGAGCAUCCAG	295	GGAUGCUCUCGUUGACCCUTT	745
IL8RA	237	AUAGGCGAUGAUCACAACATA	296	UGUUGUGAUCAUCGCCUAUTT	746
IL8RA	219	AUACUUGUUGAGUGUCUCAGT	297	UGAGACACUCAACAAGUAUTT	747
IL8RA	1389	AAUGAUGGUGCUUCGUUUCCA	298	GAAACGAAGCACCAUCAUUTT	748
IL8RA	1972	CUUUAUUAGGAACAUCUGCCT	299	GCAGAUGUUCCUAAUAAAGTT	749
IL8RA	1115	UAGGAGGUAACACGAUGACGT	300	GUCAUCGUGUUACCUCCUATT	750
IL8RB	2648	UUAAGUGUCAAUUUAGUGGCA	301	CCACUAAAUUGACACUUAATT	751
IL8RB	2184	UUUCUUGUGGGUCAAUUCCTA	302	GGAAUUGACCCACAAGAAATT	752
IL8RB	2250	UUGGGUCUUGUGAAUAAGCTG	303	GCUUAUUCACAAGACCCAATT	753
IL8RB	1746	UUCACUUCUUAGAACAUAGAG	304	CUAUGUUCUAAGAAGUGAATT	754
IL8RB	960	UUGGAUGAGUAGACGGUCCTT	305	GGACCGUCUACUCAUCCAATT	755
IL8RB	454	AUUACUAAGAUCUUCACCUTT	306	AGGUGAAGAUCUUAGUAAUTT	756
IL8RB	2750	UUGGUUUAAUCAGCCUUGGTG	307	CCAAGGCUGAUUAAACCAATT	757
IL8RB	2604	AUCACUACUGUUUAUCUGCAG	308	GCAGAUAAACAGUAGUGAUTT	758
IL8RB	1026	AUCCGUAACAGCAUCCGCCAG	309	GGCGGAUGCUGUUACGGAUTT	759
IL8RB	1384	AUGUAUAGCUAGAAUCUUGAG	310	CAAGAUUCUAGCUAUACAUTT	760
IL8RB	1149	AAGAUGACCCGCAUGGCCCGG	311	GGGCCAUGCGGGUCAUCUUTT	761
IL8RB	2464	UCUCAGUACCUCAUGUAGGTG	312	CCUACAUGAGGUACUGAGATT	762
IL8RB	877	UUUGACCAAGUAGCGCUUCTG	313	GAAGCGCUACUUGGUCAAATT	763
IL8RB	2324	UUCGUUAGGUACAUAUCACAT	314	GUGAUAUGUACCUAACGAATT	764
IL8RB	2360	AUGAGUACUUCAUUCCUCUTT	315	AGAGGAAUGAAGUACUCAUTT	765
IL8RB	265	UUGGGUGGUAGUCAGAGCUGT	316	AGCUCUGACUACCACCCAATT	766
IL8RB	1642	UUUCUAAACCAUGCAAGGGAA	317	CCCUUGCAUGGUUUAGAAATT	767
IL8RB	2146	UCAUGUGUUAAUUCUAUGUCT	318	ACAUAGAAUUAACACAUGATT	768
IL8RB	2627	UUAAGUCACAUUGCGGUACAA	319	GUACCGCAAUGUGACUUAATT	769
IL8RB	1000	UGUAUUGUUGCCCAUGUCCTC	320	GGACAUGGGCAACAAUACATT	770
IL8RB	315	UGACCUGCUGUUAUUGGAGTG	321	CUCCAAUAACAGCAGGUCATT	771
IL8RB	2774	AAAUAUAGGCAGGUGGUUCTA	322	GAACCACCUGCCUAUAUUUTT	772

[0117]

[0118]

IL8RB	219	ACCUUGACGAUGAAACUUCTG	323	GAAGUUUCAUCGUCAAGGUTT	773
IL8RB	2389	UUUCAAGGUUCGUCCGUGUTG	324	ACACGGACGAACCUUGAAATT	774
IL8RB	385	UGAGGUAAACUUAAAUCCUGA	325	AGGAUUUAAGUUUACCUCATT	775
IL8RB	1347	UUCUGGCCAAUGAAGGCGUAG	326	ACGCCUUCAUUGGCCAGAATT	776
IL8RB	2649	UUUAAGUGUCAAUUUAGUGGC	327	CACUAAAUUGACACUUAAATT	777
IL8RB	1737	UAGAACAUAGAGUGCCAUGGG	328	CAUGGCACUCUAUGUUCUATT	778
IL8RB	455	AAUUACUAAGAUCUUCACCTT	329	GGUGAAGAUCUUAGUAAUUTT	779
IL8RB	965	UAACAUUGGAUGAGUAGACGG	330	GUCUACUCAUCCAAUGUUATT	780
IL8RB	1740	UCUUAGAACAUAGAGUGCCAT	331	GGCACUCUAUGUUCUAAGATT	781
IL8RB	2632	UGGCAUUAAGUCACAUUGCGG	332	GCAAUGUGACUUAAUGCCATT	782
IL8RB	2755	UAGCCUUGGUUUAAUCAGCCT	333	GCUGAUUAAACCAAGGCUATT	783
IL8RB	2183	UUCUUGUGGGUCAAUUCCUAT	334	AGGAAUUGACCCACAAGAATT	784
IL8RB	2605	UAUCACUACUGUUUAUCUGCA	335	CAGAUAAACAGUAGUGAUATT	785
IL8RB	2340	UCAGGCUGAAGGAUACUUCGT	336	GAAGUAUCCUUCAGCCUGATT	786
IL8RB	2143	UGUGUUAAUUCUAUGUCUGAA	337	CAGACAUAGAAUUAACACATT	787
IL8RB	998	UAUUGUUGCCCAUGUCCUCAT	338	GAGGACAUGGGCAACAAUATT	788
IL8RB	2180	UUGUGGGUCAAUUCCUAUAAG	339	UAUAGGAAUUGACCCACAATT	789
IL8RB	2185	AUUUCUUGUGGGUCAAUUCCT	340	GAAUUGACCCACAAGAAAUTT	790
IL8RB	307	UGUUAUUGGAGUGGCCACCGA	341	GGUGGCCACUCCAAUAACATT	791
IL8RB	2481	UCUGUAAAUUUGUUCACUCTC	342	GAGUGAACAAAUUUACAGATT	792
IL8RB	2617	UUGCGGUACAACUAUCACUAC	343	AGUGAUAGUUGUACCGCAATT	793
IL8RB	956	AUGAGUAGACGGUCCUUCGGA	344	CGAAGGACCGUCUACUCAUTT	794
IL8RB	456	UAAUUACUAAGAUCUUCACCT	345	GUGAAGAUCUUAGUAAUUATT	795
IL8RB	226	UGAAACAACCUUGACGAUGAA	346	CAUCGUCAAGGUUGUUUCATT	796
IL8RB	1394	UGAUCAAGCCAUGUAUAGCTA	347	GCUAUACAUGGCUUGAUCATT	797
IL8RB	458	UGUAAUUACUAAGAUCUUCAC	348	GAAGAUCUUAGUAAUUACATT	798
IL8RB	881	UGAAUUUGACCAAGUAGCGCT	349	CGCUACUUGGUCAAAUUCATT	799
IL8RB	2327	UACUUCGUUAGGUACAUAUCA	350	AUAUGUACCUAACGAAGUATT	800
Fas	109	UGUAGUAACAGUCUUCCUCAA	351	GAGGAAGACUGUUACUACATT	801
Fas	41	UGGACGAUAAUCUAGCAACAG	352	GUUGCUAGAUUAUCGUCCATT	802
Fas	161	UAUGGCAGAAUUGGCCAUCAT	353	GAUGGCCAAUUCUGCCAUATT	803
Fas	182	UUUCACCUGGAGGACAGGGCT	354	CCCUGUCCUCCAGGUGAAATT	804
Fas	62	UCACUUGGGCAUUAACACUTT	355	AGUGUUAAUGCCCAAGUGATT	805
Fas	377	ACUUCCUCUUUGCACUUGGTG	356	CCAAGUGCAAAGAGGAAGUTT	806
Fas	349	UGAGUGUGCAUUCCUUGAUGA	357	AUCAAGGAAUGCACACUCATT	807
Fas	245	UCCCUUCUUGGCAGGGCACGC	358	GUGCCCUGCCAAGAAGGGATT	808
Fas	205	GACUGUGCAGUCCCUAGCUTT	359	AGCUAGGGACUGCACAGUCTT	809

[0119]

Fas	145	AUCAUGAUGCAGGCCUUCCAA	360	GGAAGGCCUGCAUCAUGAUTT	810
Fas	123	UUCUGAGUCUCAACUGUAGTA	361	CUACAGUUGAGACUCAGAATT	811
Fas	34	UAAUCUAGCAACAGACGUAAG	362	UACGUCUGUUGCUAGAUUATT	812
Fas	114	UCAACUGUAGUAACAGUCUTC	363	AGACUGUUACUACAGUUGATT	813
Fas	115	CUCAACUGUAGUAACAGUCTT	364	GACUGUUACUACAGUUGAGTT	814
Fas	28	AGCAACAGACGUAAGAACCAG	365	GGUUCUUACGUCUGUUGCUTT	815
Fas	122	UCUGAGUCUCAACUGUAGUAA	366	ACUACAGUUGAGACUCAGATT	816
Fas	186	UUCCUUUCACCUGGAGGACAG	367	GUCCUCCAGGUGAAAGGAATT	817
Fas	42	UUGGACGAUAAUCUAGCAACA	368	UUGCUAGAUUAUCGUCCAATT	818
Fas	111	ACUGUAGUAACAGUCUUCCTC	369	GGAAGACUGUUACUACAGUTT	819
Fas	144	UCAUGAUGCAGGCCUUCCAAG	370	UGGAAGGCCUGCAUCAUGATT	820
Fas	92	UCAAUUCCAAUCCCUUGGAGT	371	UCCAAGGGAUUGGAAUUGATT	821
Fas	201	GUGCAGUCCCUAGCUUUCCTT	372	GGAAAGCUAGGGACUGCACTT	822
Fas	128	CCAAGUUCUGAGUCUCAACTG	373	GUUGAGACUCAGAACUUGGTT	823
Fas	36	GAUAAUCUAGCAACAGACGTA	374	CGUCUGUUGCUAGAUUAUCTT	824
Fas	162	UUAUGGCAGAAUUGGCCAUCA	375	AUGGCCAAUUCUGCCAUAATT	825
Fas	127	CAAGUUCUGAGUCUCAACUGT	376	AGUUGAGACUCAGAACUUGTT	826
Fas	202	UGUGCAGUCCCUAGCUUUCCT	377	GAAAGCUAGGGACUGCACATT	827
Fas	82	UCCCUUGGAGUUGAUGUCAGT	378	UGACAUCAACUCCAAGGGATT	828
Fas	160	AUGGCAGAAUUGGCCAUCATG	379	UGAUGGCCAAUUCUGCCAUTT	829
Fas	150	UGGCCAUCAUGAUGCAGGCCT	380	GCCUGCAUCAUGAUGGCCATT	830
Fas	63	GUCACUUGGGCAUUAACACTT	381	GUGUUAAUGCCCAAGUGACTT	831
Fas	164	GCUUAUGGCAGAAUUGGCCAT	382	GGCCAAUUCUGCCAUAAGCTT	832
Fas	37	CGAUAAUCUAGCAACAGACGT	383	GUCUGUUGCUAGAUUAUCGTT	833
Fas	116	UCUCAACUGUAGUAACAGUCT	384	ACUGUUACUACAGUUGAGATT	834
Fas	32	AUCUAGCAACAGACGUAAGAA	385	CUUACGUCUGUUGCUAGAUTT	835
Fas	64	AGUCACUUGGGCAUUAACACT	386	UGUUAAUGCCCAAGUGACUTT	836
Fas	167	AGGGCUUAUGGCAGAAUUGGC	387	CAAUUCUGCCAUAAGCCCUTT	837
Fas	120	UGAGUCUCAACUGUAGUAACA	388	UUACUACAGUUGAGACUCATT	838
Fas	125	AGUUCUGAGUCUCAACUGUAG	389	ACAGUUGAGACUCAGAACUTT	839
Fas	43	UUUGGACGAUAAUCUAGCAAC	390	UGCUAGAUUAUCGUCCAAATT	840
Fas	94	CCUCAAUUCCAAUCCCUUGGA	391	CAAGGGAUUGGAAUUGAGGTT	841
Fas	159	UGGCAGAAUUGGCCAUCAUGA	392	AUGAUGGCCAAUUCUGCCATT	842
Fas	110	CUGUAGUAACAGUCUUCCUCA	393	AGGAAGACUGUUACUACAGTT	843
Fas	31	UCUAGCAACAGACGUAAGAAC	394	UCUUACGUCUGUUGCUAGATT	844
Fas	38	ACGAUAAUCUAGCAACAGACG	395	UCUGUUGCUAGAUUAUCGUTT	845

[0120]

Fas	118	AGUCUCAACUGUAGUAACAGT	396	UGUUACUACAGUUGAGACUTT	846
Fas	169	ACAGGGCUUAUGGCAGAAUTG	397	AUUCUGCCAUAAGCCCUGUTT	847
Fas	33	AAUCUAGCAACAGACGUAAGA	398	UUACGUCUGUUGCUAGAUUTT	848
Fas	163	CUUAUGGCAGAAUUGGCCATC	399	UGGCCAAUUCUGCCAUAAGTT	849
Fas	233	AGGGCACGCAGUCUGGUUCAT	400	GAACCAGACUGCGUGCCCUTT	850
IGF2R	6340	UUUGUCACCUAUGACACCCAG	401	GGGUGUCAUAGGUGACAAATT	851
IGF2R	2936	UUAUAGAGCAAGCCUGGUCTG	402	GACCAGGCUUGCUCUAUAATT	852
IGF2R	1331	UCUGAUUGUGGUAUCUUCCTG	403	GGAAGAUACCACAAUCAGATT	853
IGF2R	4491	UAUUUCAGGACAAUUAUGCCA	404	GCAUAAUUGUCCUGAAAUATT	854
IGF2R	2562	UUAAUGUAGUAUUUCCUCCAC	405	GGAGGAAAUACUACAUUAATT	855
IGF2R	1456	UUUCCCAUCGUUACCUGCGGT	406	CGCAGGUAACGAUGGGAAATT	856
IGF2R	2253	UAGUUCAGUUGGAUCAUCCCA	407	GGAUGAUCCAACUGAACUATT	857
IGF2R	3570	UUGCCUUCUGACACUAAGCAA	408	GCUUAGUGUCAGAAGGCAATT	858
IGF2R	2274	UUAUAGGGUGUGCCGCCUCTG	409	GAGGCGGCACACCCUAUAATT	859
IGF2R	1197	UUUCCAUCUGAAAUAUAGGAT	410	CCUAUAUUUCAGAUGGAAATT	860
IGF2R	897	UUGCGCACCAGCUUCAGUCCG	411	GACUGAAGCUGGUGCGCAATT	861
IGF2R	5205	UUGAUGUAGAAAUCAGGGUTG	412	ACCCUGAUUUCUACAUCAATT	862
IGF2R	8904	UUCUCAGCAAUAGAACACCAG	413	GGUGUUCUAUUGCUGAGAATT	863
IGF2R	8604	UAAGGCUUCUUAUAGGUCGAA	414	CGACCUAUAAGAAGCCUUATT	864
IGF2R	3629	UCAAAGAUCCAUUCGCCGCGG	415	GCGGCGAAUGGAUCUUUGATT	865
IGF2R	4344	UUGAUGAGGUAGUGCUCCGGG	416	CGGAGCACUACCUCAUCAATT	866
IGF2R	1419	UUUAUGACGCUCAUCCGCUGA	417	AGCGGAUGAGCGUCAUAAATT	867
IGF2R	7185	UAUUUGUAGGACACGUUGGAA	418	CCAACGUGUCCUACAAAUATT	868
IGF2R	4447	UACCCUGCCGAGGUUCACGGG	419	CGUGAACCUCGGCAGGGUATT	869
IGF2R	3706	UAUCUGAGCACACUCAAACGT	420	GUUUGAGUGUGCUCAGAUATT	870
IGF2R	6422	UCUUUGUACAGGUCAAUUCTA	421	GAAUUGACCUGUACAAAGATT	871
IGF2R	1306	UUUGACUUGAGAGGUAUCGCT	422	CGAUACCUCUCAAGUCAAATT	872
IGF2R	6129	UUGUGUUUCUGGACGAAUUTG	423	AAUUCGUCCAGAAACACAATT	873
IGF2R	5105	UAGAGCUUCCAUUCCUCACGG	424	GUGAGGAAUGGAAGCUCUATT	874
IGF2R	4572	UUCACUUGGCUCUCGCUGCAG	425	GCAGCGAGAGCCAAGUGAATT	875
IGF2R	5308	UACCCGGCCGAUAUCUAUGGG	426	CAUAGAUAUCGGCCGGGUATT	876
IGF2R	3153	UUCUCAAUUCCGACUGGCCTT	427	GGCCAGUCGGAAUUGAGAATT	877
IGF2R	9029	UAUUACAGUAAAGUUGAUUGA	428	AAUCAACUUUACUGUAAUATT	878
IGF2R	1530	UUAACACAGGCGUAUUCCGTG	429	CGGAAUACGCCUGUGUUAATT	879
IGF2R	8364	AAAUGUGCUCUGUACGCCCAG	430	GGGCGUACAGAGCACAUUUTT	880

[0121]

IGF2R	5400	UAGUUGAAAUGCUUGUCCGCT	431	CGGACAAGCAUUUCAACUATT	881
IGF2R	6702	UUGGCUCCAGAGCACGCCGGG	432	CGGCGUGCUCUGGAGCCAATT	882
IGF2R	8479	UUCUCUGACACCUCAACUCCA	433	GAGUUGAGGUGUCAGAGAATT	883
IGF2R	4723	UAAGGAGCUCAGAUCAAACAG	434	GUUUGAUCUGAGCUCCUUATT	884
IGF2R	4237	UGAACAUUCAGUCAGAUCGAA	435	CGAUCUGACUGAAUGUUCATT	885
IGF2R	6203	UAUAGUACGAGACUCCGUUGT	436	AACGGAGUCUCGUACUAUATT	886
IGF2R	753	AUGAAUAGAGAAGUGUCCGGA	437	CGGACACUUCUCUAUUCAUTT	887
IGF2R	8554	AUAAGCACAGUAAAGGUGGTA	438	CCACCUUUACUGUGCUUAUTT	888
IGF2R	5462	UUAACAGCUUAGGCGUUCCCA	439	GGAACGCCUAAGCUGUUAATT	889
IGF2R	1460	UUCCUUUCCCAUCGUUACCTG	440	GGUAACGAUGGGAAAGGAATT	890
IGF2R	5206	AUUGAUGUAGAAAUCAGGGTT	441	CCCUGAUUUCUACAUCAAUTT	891
IGF2R	2559	AUGUAGUAUUUCCUCCACGTG	442	CGUGGAGGAAAUACUACAUTT	892
IGF2R	8605	UUAAGGCUUCUUAUAGGUCGA	443	GACCUAUAAGAAGCCUUAATT	893
IGF2R	4345	AUUGAUGAGGUAGUGCUCCGG	444	GGAGCACUACCUCAUCAAUTT	894
IGF2R	1187	AAAUAUAGGAUGAACCUCCGC	445	GGAGGUUCAUCCUAUAUUUTT	895
IGF2R	1184	UAUAGGAUGAACCUCCGCUCT	446	AGCGGAGGUUCAUCCUAUATT	896
IGF2R	7190	UUGAGUAUUUGUAGGACACGT	447	GUGUCCUACAAAUACUCAATT	897
IGF2R	7182	UUGUAGGACACGUUGGAACTT	448	GUUCCAACGUGUCCUACAATT	898
IGF2R	2941	AUCCCUUAUAGAGCAAGCCTG	449	GGCUUGCUCUAUAAGGGAUTT	899
IGF2R	3693	UCAAACGUGAUCCUGGUGGAG	450	CCACCAGGAUCACGUUUGATT	900

[0122] RNA 가닥 뉴클레오티드에 대한 화학적 변형

[0123] 본 발명에 따른 siRNA는 하나 이상의 RNA 가닥 내에 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 가능한 변형된 뉴클레오티드의 범위가 본원의 다른 곳에 개시된다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 유용한 변형 및 변형의 조합이 표 2에 제시된다:

표 2

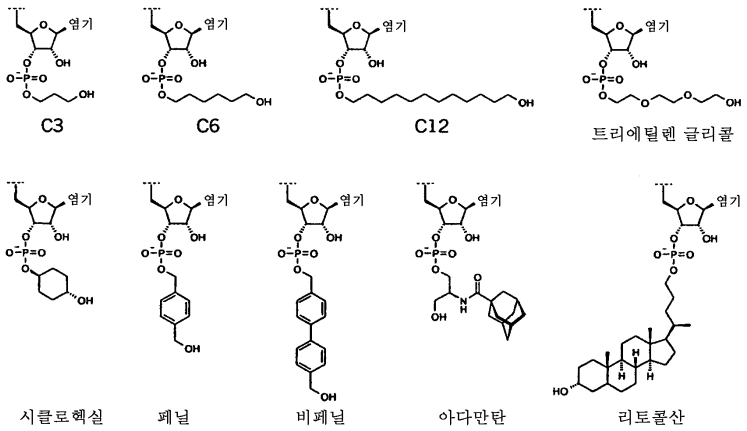
화학적 변형 및 서열 구조

#	변형 명칭	포맷
1	PS DNA o/h	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNsnsn nsnsNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
2	전장 PS	NsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsN NsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsNsN
3	RNA o/h	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
4	평활-말단	NNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNN
5	2'-OMe o/h	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN^PN^P N^PN^PNNNNNNNNNNNNNNNNNN
6	2'-OMe/2'F	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN^PN^P N^PN^PNNNNNNNNNNNNNNNNNN
7	LNA (ds 영역 내의 3-7 혼입)	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNsnsn nsnsNNNNNNNNNNNNNNNNNNN

N = 임의의 미변형 RNA 뉴클레오티드
n = 미변형 DNA 뉴클레오티드
N^P = 변형된 RNA 뉴클레오티드
s = 포스포르티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 나타냄
o/h = 오버행

[0124]

[0125] siRNA 가닥의 3'-말단의 3' 위치에 부가된 하기의 변형 (때때로 '3' 말단 캡'으로 칭해짐)이 본 발명의 유용한 실시양태로 또한 인식되고, 임의의 본 발명에 따른 siRNA와 함께 사용될 수 있다:



[0126]

[0127] 본 발명에 따른 활성이 있는 특정 화합물에는 표 3에 제시된 하기의 화합물들이 포함된다:

표 3

실시예에서 사용된 siRNA의 서열 및 화학

명칭	가닥	서열 (N: RNA; dN: DNA; n: 2'-moe RNA; s: 포스포로티오에이트)	서열번호
pGl3-siRNA	가이드 가닥	UCG AAG UAC UCA GCG UAA GdTdT	901
	상보체 가닥	CUU ACG CUG AGU ACU UCG AdTdT	902
pGL3 MOE o/h siRNA	가이드 가닥	CUU ACG CUG AGU ACU UCG Atst	903
	상보체 가닥	UCG AAG UAC UCA GCG UAA Gtst	904
pGl3-C3-siRNA	가이드 가닥	UCG AAG UAC UCA GCG UAA G-C3	905
	상보체 가닥	CUU ACG CUG AGU ACU UCG A-C3	906
pGl3-C3-MOE-siRNA	가이드 가닥	UCG AAG UAC UCA GCG UAa g-C3	907
	상보체 가닥	CUU ACG CUG AGU ACU UCg a-C3	908

VEGFR2-siRNA1	가이드 가닥	UUG AGG UUU GAA AUC GAC CdCdT	909
	상보체 가닥	GGU CGA UUU CAA ACC UCA AdTdT	910
VEGFR2-siRNA2	가이드 가닥	UAA UUU GUU CCU GUC UUC CdAdG	911
	상보체 가닥	GGA AGA CAG GAA CAA AUU AdTdT	912
siRNA 대조군	가이드 가닥	ACG UGA CAC GUU CGG AGA AdTdT	913
	상보체 가닥	UUC UCC GAA CGU GUC ACG UdTdT	914
VEGFR2-C3-siRNA1	가이드 가닥	UUG AGG UUU GAA AUC GAC C-C3	915
	상보체 가닥	GGU CGA UUU CAA ACC UCA A-C3	916
VEGFR2-C3-siRNA2	가이드 가닥	UAA UUU GUU CCU GUC UUC C-C3	917
	상보체 가닥	GGA AGA CAG GAA CAA AUU A-C3	918

[0128]

[0129]

C3-siRNA 대조군	가이드 가닥	ACG UGA CAC GUU CGG AGA A-C3	919
	상보체 가닥	UUC UCC GAA CGU GUC ACG U-C3	920
VEGFR2-C3-MOE-siRNA1	가이드 가닥	UUG AGG UUU GAA AUC GAc c-C3	921
	상보체 가닥	GGU CGA UUU CAA ACC UCa a-C3	922
VEGFR2-C3-MOE-siRNA2	가이드 가닥	UAA UUU GUU CCU GUC UUc c-C3	923
	상보체 가닥	GGA AGA CAG GAA CAA AUu a-C3	924
Tie2-C3-MOE-siRNA1	가이드 가닥	UUC UUC UUU AAU UAA CAc c-C3	925
	상보체 가닥	GGU GUU AAU UAA AGA AGa a-C3	926
Tie2-C3-MOE-siRNA2	가이드 가닥	UCU GAG UUU GUA AAU AUc g-C3	927
	상보체 가닥	CGA UAU UUA CAA ACU CAg a-C3	928
C3-MOE-siRNA 대조군	가이드 가닥	ACG UGA CAC GUU CGG AGa a-C3	929
	상보체 가닥	UUC UCC GAA CGU GUC ACg t-C3	930

실 시 예

[0130] 하기의 실시예들은 본 발명의 양상들을 설명하고, 하기에 열거된 청구항에 포함되는 실시양태들을 제한하도록 의도되지 않는다. 결과 및 논의 섹션은 하기의 프로토콜에 따라서, 그리고 하기의 재료들을 사용하여 수행된 실험들을 가리킨다. 명확하게 기술되지 않은 재료 및 프로토콜은 당업자에게 통상적으로 입수가능한 것으로 간주된다.

[0131] **실시예 1**

[0132] *siRNA의 제조*

[0133] 단일 가닥 siRNA 유도체를 표준 2'-O-TOM 포스포아미디트 기술에 의해 합성하고, Oasis® HLB 추출 플레이트(Waters)에 의해 정제하였다. 센스- 및 안티센스 가닥 siRNA를 혼성화 완충제 (100 mM 아세트산칼륨, 2 mM 아세트산마그네슘, 30 mM Hepes, pH 7.6)에서 혼합하고, 90℃에서 3분 동안 열-변성시키고, 37℃에서 60분 동안 어닐링(annealing)시켰다. siRNA 이중나선의 100 μM 모액을 -20℃에서 보관하였다.

[0134] **실시예 2**

[0135] *혈청에서의 인큐베이션 및 IE-HPLC (LC-MS)에 의한 분석.*

[0136] 표준 혈청 분석법에서, 20 μM의 각각의 siRNA 6 ㎕을 54 ㎕ 혈청 또는 CSF와 혼합하고, 인큐베이터 내에서 37℃에서 가열하였다. 냉각된 혼합물 50 ㎕를 분석용 DNA-pac PA-100 컬럼 (Dionex) 상에 로딩하고, 1:10 아세토니트릴:완충제 (20 mM 아세트산나트륨, 1 mM 아세트산마그네슘, pH 6.5) 용액 내의 NaCl 구배 (30분 내에 0 - 0.6 M)로 분석하였다.

[0137] LC-MS 분석을 위해, 각각의 siRNA (20 μM 또는 50 μM) 100 ㎕를 900 ㎕의 무균성 소 태아 혈청 (GIBCO)과 혼합하고, 37℃에서 인큐베이션하고, 상기 지시된 바와 같이 HPLC에 의해 분리하였다 (단, NaCl 구배: 9' 내에 0 M - 0.36 M / 12' 내에 0.36 M - 0.6 M). 분해 생성물을 NAP 컬럼 상에서 탈염시키고, LC-ESI-MS에 의해 분석하였다.

[0138] **실시예 3**

[0139] *위산에서의 인큐베이션*

[0140] 표준 위산 분석법을 준비하기 위해, 무게 18 내지 20 g (6 내지 8주령)의 FVB 및 C57BL6 마우스를 Charles River Laboratories (Les Oncins, France)로부터 수득하였다. 동물들을 CO_2를 사용하여 희생시킨 후, 위를 신

속하게 회수하였다. 위액 뿐만 아니라 위 내용물을 수집하고, 풀링(pooling)한 후, 원심분리 필터 기구(Ultrafree MC, Millipores) 상에 로딩하였다. 필터 유닛을 제조업자의 권고에 따라 10분 동안 회전시켰다. 마우스 위액에 상응하는 여과액을 회수하고, 분취하고, 추가적인 실험 전에 동결시켰다.

[0141] 각각의 분석법에 대해, 20 μM의 siRNA 용액을 9× 부피의 상기 기술된 바와 같은 위산에 희석하고, 37℃에서 0분, 5분, 10분, 15분, 30분, 60분 및 120분 동안 인큐베이션하였다.

[0142] **실시예 4**

[0143] *장 세척액에서의 인큐베이션*

[0144] 표준 장 세척액 분석법을 준비하기 위해, 수컷 위스타(Wistar) 래트를 금식시키고, 이소플루란으로 마취하였다. 10 ㎖ 염수 (0.5 ㎖/분)에 이어서 20 ㎖ 물 (1 ㎖/분)로의 소장 (십이지장, 공장, 회장)의 원위치 관류에 의해 장 세척액을 수득하였다. 수집된 배출물을 원심분리하고 (3000×g, 15분, 22℃), 상청액을 1.2-㎛ 필터에 통과시키고, -20℃에서 보관하였다.

[0145] 각각의 분석법에 대해, 20 μM siRNA 용액을 9× 부피의 장 세척액에 희석하고, 37℃에서 0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분 동안 인큐베이션하였다.

[0146] **실시예 5**

[0147] *마우스 간 미세소체에서의 인큐베이션*

[0148] 표준 간 미세소체 분석법에서, siRNA의 250 μM 용액 10 ㎕에 20 mg 단백질/㎖의 마우스 간 미세소체 (GEntest 452701 Charge 11) 25 ㎕, 100 mM 포스페이트 완충제 (pH 7.4) 365 ㎕, UDPGA 보조인자 (수 중 24 mM) 50 ㎕, NADPH 50 ㎕를 첨가하였다. t=0분 및 t= 60분에 동결에 의해 인큐베이션을 켄칭(quenching)시켰다.

[0149] **실시예 6**

[0150] *래트 S12 상청액에서의 인큐베이션*

[0151] 표준 래트 S12 상청액 분석법을 위해, siRNA의 250 μM 용액 10 ㎕를 29.9 mg 단백질/㎖의 래트 간 S12 17 ㎕, 100 mM 포스페이트 완충제 (pH 7.4) 373 ㎕, UDPGA 보조인자 (수 중 24 mM) 50 ㎕, NADPH 50 ㎕에 첨가하였다. t=0분 및 t= 60분에 동결에 의해 인큐베이션을 켄칭시켰다.

[0152] **실시예 7**

[0153] *마우스 혈청에서의 인큐베이션*

[0154] 마우스 혈청에서의 표준 인큐베이션을 위해, 20 μM siRNA 용액을 9× 부피의 뮤린 혈청 (할란(Harlan) 누드 마우스)에 희석하고, 37℃에서 0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분 동안 인큐베이션하였다.

[0155] **실시예 8**

[0156] *젤 전기영동 안정성 분석법.*

[0157] 인큐베이션 용액의 10 ㎕ 분취량을 진탕 직후에 취하여 드라이 아이스 상에서 쇼크-동결시키고, 혼합물을 37℃에서 인큐베이션하고, 분취량을 다양한 시점에 쇼크-동결시켰다. 분취량을 30 ㎕ (각각 15 ㎕) 로딩 완충제 (Elchrom Sc, Cham, Switzerland)에서 해동시키고, SF50 젤 (Elchrom Sc, Cham, Switzerland) 상에서 120 V, 8℃에서 240분 동안 분리시켰다. 밴드들을 SYBR 골드 (Molecular Probes)로 염색하고, BIORAD ChemiDoc™ XRS 시스템으로 사진을 찍었다.

[0158] **실시예 9**

[0159] *세포 배양*

[0160] 마우스의 불멸화 내피 세포주 MS1 (ATCC CRL-2279)을 1.5% 젤라틴-코팅 배양 접시 상에서 L-글루타민 및 10% 열-비활성화 FCS (AMIMED, Switzerland)가 보충된 DMEM 고 글루코스 (4.5 g/ℓ)에서 성장시켰다. MS1 세포를 HiPerfect (QIAGEN)를 사용하여 제조업자의 절차에 따라 siRNA로 24 웰-포맷으로 형질감염시켰다 (4중, 최종 siRNA 농도는 10 nM이거나 또는 지시된 바와 같았음).

[0161] **실시예 10**

[0162] *FACS 분석*

[0163] 형질감염되지 않은 MS1 세포 및 siRNA로 형질감염된 MS1 세포를 FACS에 의해 VEGFR2 수준에 대해 분석하였다. 간략하게, 세포를 이중 또는 삼중 웰로부터 트립신처리하고, 각각의 조건에 대해 풀링한 후, PBS+10% FCS로 2회 세척하고, 10분 동안 얼음 상에서 인큐베이션한 후, RPE-접합 항-VEGFR2 Ab (1 ㎍/10^6 개의 세포; Avas 12α1, BD Pharmingen)를 첨가하였다. RPE-표지 이소타입 IgG2α (BD Pharmingen)를 FACS 대조군으로 사용하였다. FACS 취득물 및 분석을 FACScalibur 상에서 Cell Quest Software (Becton- Dickinson)를 사용하여 수행하였다.

[0164] **실시예 11**

[0165] *동물 연구*

[0166] 암컷 FVB 마우스 (6 내지 8주령)를 Charles River Laboratories (Les Oncins, France)로부터 수득하였다. 마우스들을 귀 마킹에 의해 식별하였고, 일반적인 조건 하에 집단 (우리 당 6마리)으로 유지시키고, 매일 관찰하였다. 처치 군 당 6마리의 마우스를 사용하였고, 모든 동물 실험은 동물 보호에 대한 스위스 법을 엄격하게 고수하여 수행하였다.

[0167] 참조용 챔버(chamber) 모델이 간행물이 기술되어 있다 (예를 들어 [Wood J, Bold G, Buchdunger E, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. Cancer Res 2000;60:2178-89]). 간략하게, 퍼플루오로-알콕시-테플론(Teflon)으로 제조된 다공성 조직 챔버 (Teflon®-PFA, 21 mm × 8 mm 직경, 550 ㎕ 부피)에 3 ㎍/㎖ 재조합 인간 VEGF 및 지시된 바와 같은 siRNA가 보충된 또는 보충되지 않은 0.8% 한천 (BBL® Nr. 11849, Becton Dickinson, Meylan, France) 및 20 U/㎖ 헤파린 (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark)을 채웠다. 채우기 절차 전에 용액을 42℃에서 유지하였다. 마우스를 3% 이소플루란 (Forene®, Abbott AG, Cham, Switzerland) 흡입을 사용하여 마취시켰다. 피하 이식을 위해, 꼬리의 기저부에서 피부를 작게 절개하여, 이식물 투관침이 삽입되도록 하였다. 챔버를 무균 조건 하에 소형 절개부위를 통해 동물의 등 상에 이식하였다. 피부 절개부위를 상처 클립 (Autoclip 9 mm Clay Adams)으로 닫았다. 필요한 용량에 따라, siRNA를 "주사용 품질 등급"의 0.9% 염수 용액에 희석한 후, 동물에게 복강내로 전달하거나 (200 ㎕/용량), 또는 위관영양에 의해 경구 전달하였다 (100 ㎕/용량). 챔버를 이식하기 2 내지 4시간 전에 마우스에게 1차 용량을 제공하였다. 그후, 2일 동안 매일 처치하였다. 달리 지시되지 않는 한, 이식하고 나서 3일 후에 마우스들을 희생시키고, 챔버를 절제하고, 각각의 이식물 주변에 형성된, 혈관증식된 섬유성 조직을 조심스럽게 제거하였다. 체중을 사용하여 마우스의 일반적인 건강을 모니터링하였다. 일원 ANOVA에 이어서 던넷(Dunnett) 시험을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다.

[0168] **실시예 12**

[0169] *B16 흑색종 이종이식 모델*

[0170] 항-혈관형성 치료법에 응답성인 것으로 이전에 발견된, 동계(同系) B16/BL6 뮤린 흑색종 모델 (예를 들어 [LaMontagne K, Littlewood-Evans A, Schnell C, O'Reilly T, Wyder L, Sanchez T, Probst B, Butler J, Wood A, Liau G, Billy E, Theuer A, Hla T, Wood J. Antagonism of sphingosine-1-phosphate receptors by FTY720 inhibits angiogenesis and tumor vascularization. Cancer Res. 2006 Jan 1;66(1):221-31])을 사용하여 표준 또는 변형 siRNA의 항종양 활성을 평가하였다. 종양 세포 (1 ㎕, 5×10^4개/㎕)를 동계 암컷 C57BL/6 마우스의 양쪽 귀의 등쪽 귓바퀴 내로 피내 주사하였다. 컴퓨터-보조 영상 분석 소프트웨어 (KS-400 3.0 영상화 시스템, Zeiss) 및 특수하게 디자인된 매크로를 사용하여 원발성 종양 면적 (㎟)을 종양 세포 접종 7일 후, 14일 후 및 21일 후에 측정하였다. 제7일부터 제21일까지, 마우스에게 "주사용 품질 등급"의 0.9% 염수 용액에 희석된 siRNA를 하루에 한번 복강내로 제공하거나 (200 ㎕/용량), 또는 위관영양에 의해 경구 전달하였다 (100 ㎕/용량). 제21일에 마우스를 희생시키고, 두개 림프절 전이를 칭량한 후 동결시켰다.

[0171] 이러한 결과에서, 사용된 실제 siRNA 서열 및 화학은 표 3을 참조로 결정될 수 있다.

[0172] **야생형 siRNA는 마우스 혈청에서 양쪽 3'-말단으로부터 분해된다**

[0173] 뉴클레아제에 의한 올리고뉴클레오티드 분해는 주로 3'-엑소뉴클레오라이틱(exonucleolytic)이다. 방향족 또는 친지성 잔기의 도입에 의한 말단에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 변형은 이의 뉴클레오라이틱 분해를 지연시킨다[17]. 이러한 대사 경로가 siRNA에 대해서도 또한 우세할 것인지를 확인하기 위해, 본 발명가들은 37℃에

서 미변형 siRNA (야생형 siRNA)를 마우스 혈청 내에서 3시간까지 인큐베이션하였다.

[0174] 사용된 미변형 siRNA 서열은 pGl3-siRNA였다 (표 3 참조).

[0175] t=0분, t=30분, t=180분에 혼합물을 강한 음이온 교환 HPLC로 분석하였다.

[0176] 도 1a, 1b 및 1c에 나타난 바와 같이, t=30분에, 평활 말단 siRNA에 상응하는, 잘 한정된 피크가 관찰되었다. t=3h에 실질적인 분해가 관찰되었다. 도 1d 및 1e는 HPLC-ESI-MS 분석에 의해 확인된 대사물을 도해한다. 이러한 분석은 양쪽 모두의 가닥 상에서의 3' 오버행 및 3'-말단의 첫번째 염기 쌍형성 리보뉴클레오티드의 손실에 상응하는 여러 대사물의 존재를 나타냈다. 가이드 가닥의 5'-말단 리보뉴클레오티드의 소화 또한 관찰되었다.

[0177] 도 1은 혈청 내에서의 미변형 siRNA의 분해 경로를 시사한다. DNA 오버행이 먼저 소화되고, 아마 3'-엑소뉴클레아제에 의해서일 것이다. LC-MS에서, 양쪽 가닥의 첫번째 염기-쌍형성 3'-리보뉴클레오티드, 그리고 또한 가이드 가닥의 첫번째 5'-염기-쌍형성 리보뉴클레오티드의 손실에 상응하는 추가적인 대사물이 또한 검출되었다.

[0178] **3'-변형 siRNA는 위장관에서 안정적이다**

[0179] 2'-메톡시에틸 리보뉴클레오티드 오버행이 있는 siRNA (MOE o/h siRNA), 히드록시프로폭시 포스포디에스테르 부분으로 3'-캡핑된 평활-말단 siRNA (C3-siRNA), 및 각각의 가닥의 3'-말단에서의 처음 2개의 염기 쌍형성 뉴클레오티드가 2'-메톡시에틸 리보뉴클레오티드 잔기로 변형된, 히드록시프로폭시 포스포디에스테르 3'-캡핑된 siRNA (C3-MOE siRNA)를 합성하였다. 이러한 화합물들이 도 2에 개략적으로 도해된다.

[0180] 먼저, siRNA를 마우스 위산에서 2시간 동안 인큐베이션하였다 (도 3). C3 siRNA 및 C3-MOE sRNA의 경우 분해가 관찰되지 않은 반면, 야생형 siRNA의 분해가 30분 후에 관찰되었다.

[0181] 래트의 장 세척액으로부터 수득된 장액에서의 안정성은 15분 후 야생형 siRNA의 거의 완전한 분해를 나타낸 반면, MOE o/h siRNA, C3-siRNA 및 C3-Moe siRNA 내의 모 화합물은 60분 동안 관찰되었다 (도 4).

[0182] 간에서의 안정성을 간 미세소체 분석법 및 S12 분석법 (간 세포질 효소 활성을 나타냄)을 사용하여 평가하였다. 결과가 도 5에 제시된다. 양쪽 경우 모두에서, 60분의 인큐베이션 후 분해가 관찰되지 않았다.

[0183] 마지막으로, siRNA를 37℃에서의 6시간까지의 2 마이크로몰의 인큐베이션에 의해 마우스 혈청에서 시험하였다 (도 6의 결과). 모 화합물 안정성을 젤 전기영동에 의해 추적하였다. 변형된 siRNA (C3 siRNA, C3-MOE siRNA 또는 MOE o/h siRNA)의 경우, 야생형 siRNA와는 달리 현저한 분해가 관찰되지 않았다.

[0184] 이러한 연구는 야생형 (미변형) siRNA는 마우스 위산 및 마우스 혈청에서 대사된다는 것을 가리킨다. 3'-말단 변형 siRNA의 경우, 위장관에서 분해가 관찰되지 않았다. 따라서, 3'-변형 siRNA가 야생형 siRNA에 비해 경구 생체이용률이 더 높을 것이다.

[0185] **전신 전달된 3'-변형 siRNA는 생체내 성장 인자 유도 혈관형성 모델[18]에서 더욱 활성이다.**

[0186] 먼저, 표적 유전자를 하향 조절하는 변형 siRNA (C3-siRNA 및 CE-MOE siRNA)의 능력을 항-VEGFR2 siRNA로 형질감염된 MS1 세포의 VEGFR2 표면 수준을 측정함으로써 세포 내에서 점검하였다.

[0187] 야생형 siRNA, C3-siRNA 및 C3-MOE siRNA로서의 2개의 항-VEGFR2 siRNA의 풀을 복강내 투여하였다. 결과가 도 7에 제시된다. 풀링된 야생형 siRNA는 25 μg/마우스/일의 더 높은 용량에서 VEGF 유도 혈관증식을 현저하게 감소시켰다. 동일한 수준의 억제가 C3-siRNA로 5배 더 낮은 용량에서 관찰되었다. C3-MOE siRNA 풀의 경우, 혈관증식된 조직 중량의 현저한 감소가 최저 0.2 μg/마우스/일을 포함하는 모든 시험된 용량에서 관찰되었다.

[0188] 도 8a 및 8b는, 복강내 제공되었을 때, VEGFR2-C3 및 C3-MOE siRNA 모두가 1 μg/마우스/일 미만의 용량에서 활성이었음을 나타낸다.

[0189] B16 동종이식 흑색종 종양 마우스 모델에서의 복강내 (i.p.) 제공된 항-VEGFR2 C3-MOE siRNA의 생체내 시험. 도 9a는 변형 VEGFR2-C3-MOE-siRNA를 사용한 복강내 처치가 종양 발달을 현저하게 감소시킨다는 것을 나타낸다. 도 9b 또한 20 ug/마우스의 VEGFR2-C3-MOE-siRNA의 복강내 주사로 종양 성장의 현저한 억제가 초래된다는 것을 나타낸다.

[0190] **혈관형성 장애의 치료를 위한 siRNA의 경구 전달**

[0191] 도 10은 경구 제공되었을 때, 20 μg/마우스/일의 용량에서, VEGFR2-C3-MOE-siRNA 1이 혈관증식 중량을 기저 수

준 (예를 들어 성장 인자 유도가 없는 중량)으로 감소시켰다는 것을 나타낸다. 사용된 실제 siRNA 서열은 표 3에서 지시된다.

[0192] 항-Tie2 C3-MOE siRNA를 복강내 전달 및 경구 전달 모두 하에 성장 인자 유도 혈관형성 모델에서 또한 시험하였다. 도 11a 및 11b는 경구 제공되었을 때, Tie2에 지시된 양쪽 C3-MOE siRNA 모두 20 μg/마우스/일에서 활성이었음을 나타낸다. 사용된 실제 siRNA 서열은 표 3을 참조로 결정될 수 있다.

[0193] 데이타는 추가적인 내부 변형이 있거나 없는 3'-말단 변형 siRNA가 경구 투여 시 합리적인 용량에서 치료 효과를 나타낼 수 있다는 것을 나타낸다.

[0194] **참조문헌**

1. a) Y. Tomari et al. *Genes and Development* **19** (2005), 517; b) P. Shankar et al. *JAMA* **11** (2005), 1367; c)Y. Dorsett et al. *Nature Reviews* **3** (2004), 318
2. a) P.D. Zamore et al. *Cell* **101**, (2000), 25; b) S.M. Hammond et al. *Nature* **404** (2000), 293
3. a) G. Meister et al. *Molecular Cell* **15** (2004), 185.
4. S.M. Elbashir et al. *Genes Dev.* **15** (2001), 188.
5. S.J. Reich et al. *Molecular Vision* **9** (2003), 210.
6. a) Dorn et al. *Nucleic Acids Research* **32** (2004), e49; b) D. R.Thakker et al. *PNAS* **101** (2004), 17270; c) D.R. Thakker et al. *Molecular Psychiatry* **10** (2005), 714
7. V. Bitko et al. *Nature Medicine* **11** (2005), 50.
8. E. Song et al. *Nature Medicine* **9** (2003), 347.
9. D.A.Braasch et al. *Biochemistry* **42** (2003), 7967.
10. Harborth, Antisense Nucleic Acid Drug Devt, 2003
11. A.H.S. Hall et al. *Nucleic Acids Research* **32** (2004), 5991.
12. M. Amarzguioui et al. *Nucleic Acids Research* **31** (2003), 589.
13. F. Czauderna et al. *Nucleic Acids Research* **31** (2003), 2705.
14. T. Prakash et al. *Journal of Medicinal Chemistry* **48** (2005), 4247.
15. J. Elmen et al. *Nucleic Acids Research* **33** (2005), 439.
16. A.S. Boutorin, L.V. Guskova, E.M. Ivanova, N.D. Kobetz, V.F. Zafytova, A.S. Ryte, L.V. Yurchenko and V.V. Vlassov *FEBS Lett.* **254** (1989), p. 129
17. J. Wood et al. *Cancer Research* **60** (2000), 2178.
18. K. LaMontagne et al. Cancer Res. 66 (2006), 221.

[0195]

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1a, 1b, 1c, 1d 및 1e: 미변형 siRNA pGl3-siRNA의 대사 분해 (마우스 혈청 내의 야생형 siRNA); a-c) 0', 30' 및 180' 동안의 마우스 혈청 내에서의 인큐베이션 후의 미변형 siRNA의 이온 교환-HPLC 분석; 37℃에서의 30'의 인큐베이션 후, 이온 교환 HPLC에서의 주요 피크를 단리하여 LC-MS에 재-주입하였다, d) 검출된 분자량 및 이들의 할당의 표; e) ESI-MS 스펙트럼

[0031] 도 2: 4개의 이중-가닥 RNA 포맷의 도해: 야생형 (또는 미변형) siRNA, MOE o/h siRNA, C3-siRNA 및 C3-MOE siRNA.

[0032] 도 3: 마우스 위산에서의 3가지 상이한 포맷의 siRNA의 안정성. 샘플들을 2 마이크로몰 농도로 마우스 위산 내에서 37℃에서 인큐베이션하였다. 모(parent) 화합물 밴드의 정량에 의해 모 화합물의 소실을 2-6시간에 걸쳐 추적하였다.

[0033] 레인 1-7: t=0분, 5분, 10분, 15분, 30분, 60분 및 120분의 위산 내의 야생형 siRNA

[0034] 레인 8: ds RNA 사다리 (30, 21, 19, 16, 13, 10 bp)

[0035] 레인 9-15: t=0분, 5분, 10분, 15분, 30분, 60분 및 120분의 위산 내의 C3 siRNA

[0036] 레인 16: ds RNA 사다리 (30, 21, 19, 16, 13, 10 bp)

[0037] 레인 17-24: t=0분, 5분, 10분, 15분, 30분, 60분 및 120분의 위산 내의 C3-MOE siRNA

[0038] 도 4: 장 세척액에서의 4가지 상이한 포맷의 siRNA의 안정성. 샘플들을 5 마이크로몰 농도로 간 미세소체 내에

서 37℃에서 인큐베이션하였다.

[0039] (왼쪽에서 오른쪽으로)

[0040] 레인 1 : ds RNA 사다리 (30, 21 , 19, 16, 13, 10 bp)

[0041] 레인 2-7: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 장 세척액 내의 야생형 siRNA

[0042] 레인 8-13: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 장 세척액 내의 moe o/h siRNA

[0043] 레인 14-19: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 장 세척액 내의 C3 siRNA

[0044] 레인 20-25: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 장 세척액 내의 C3-MOE siRNA

[0045] 도 5: 간 미세소체에서의 4가지 상이한 포맷의 siRNA의 안정성. 샘플들을 2 마이크로몰 농도로 래트 장 세척액으로부터의 장액 내에서 37℃에서 인큐베이션하였다.

[0046] (왼쪽에서 오른쪽으로)

[0047] 레인 1 : ds

[0048] 도 6: 마우스 혈청에서의 4가지 상이한 포맷의 siRNA의 안정성. 샘플들을 2 마이크로몰 농도로 마우스 혈청 내에서 37℃에서 인큐베이션하였다. 모 화합물 밴드의 정량에 의해 모 화합물의 소실을 6시간에 걸쳐 추적하였다.

[0049] (왼쪽에서 오른쪽으로)

[0050] 레인 1 : ds RNA 사다리 (30, 21, 19, 16, 13, 10 bp) RNA 사다리 (30, 21, 19, 16, 13, 10 bp)

[0051] 레인 2: 야생형 siRNA 미처리

[0052] 레인 3: moe o/h siRNA 미처리

[0053] 레인 4: C3 siRNA 미처리

[0054] 레인 5: C3-MOE siRNA 미처리

[0055] 레인 6-9: t=0의 간 미세소체 내의 2-5와 동일물

[0056] 레인 10-13: t=60'의 간 미세소체 내의 2-5와 동일물

[0057] 레인 14-17: t=0의 상청액 S12 내의 2-5와 동일물

[0058] 레인 18-21: t=60'의 상청액 S12 내의 2-5와 동일물

[0059] 레인 2-7: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 마우스 혈청 내의 야생형 siRNA

[0060] 레인 8-13: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 마우스 혈청 내의 moe o/h siRNA

[0061] 레인 14-19: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 마우스 혈청 내의 C3 siRNA

[0062] 레인 20-25: t=0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분의 마우스 혈청 내의 C3-MOE siRNA

[0063] 도 7: 3가지 포맷의 항-VEGFR2 siRNA (2개의 독립적인 서열)의 세포내 특성화. 야생형 siRNA, C3-siRNA 및 C3-MOE siRNA를 MS1 세포 내로 3가지 농도 (1, 5, 10 nM)로 형질감염시켰다. FACS에 의해 VEGFR2 세포 표면 수준을 측정함으로써 침묵 효능을 평가하였다.

[0064] 도 8a 및 8b: 성장 인자 유도 혈관형성 "한천 챔버(Agar Chamber)" 마우스 모델에서의 야생형 siRNA, C3-siRNA 및 C3-Moe siRNA의 생체내 시험. 도 8a는 1, 5 및 25 ㎍/마우스/일의 대조군, 미변형 VEGFR2 siRNA 및 C3 변형 VEGFR2 siRNA의 결과를 나타낸다. 도 8b는 0.2, 1 및 5 ㎍/마우스/일의 대조군, C3 변형 VEGFR2 siRNA 및 C3-MOE VEGFR2 siRNA를 나타낸다. 각각의 경우에, 2개의 항-VEGFR2 siRNA의 풀(pool)을 3일 동안 매일 복강내로 제공하였다.

[0065] 도 9: 5 및 20 ㎍/마우스/일로 B16 동종이식 흑색종 종양 마우스 모델에서 복강내 (i.p.) 제공된 항-VEGFR2 C3-MOE siRNA의 생체내 시험. 도 9a는 변형 VEGFR2 siRNA를 사용한 복강내 처치가 종양 발달을 현저하게 감소시킨다는 것을 나타낸다. 도 9b 또한 20 ug/마우스의 VEGFR2 siRNA의 복강내 주사로 종양 성장의 현저한 억제

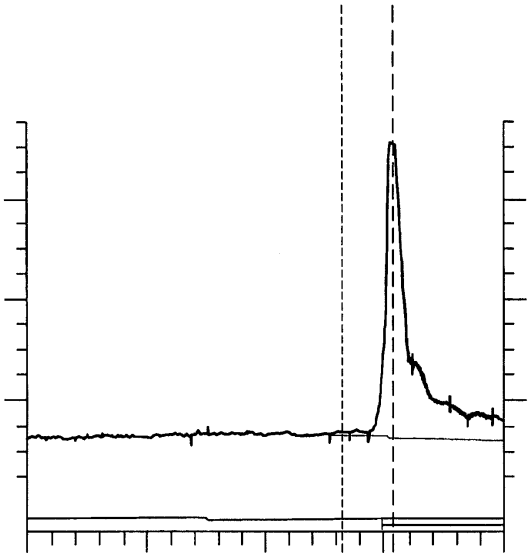
가 초래된다는 것을 나타낸다.

[0066] 도 10: 성장 인자 유도 혈관형성 마우스 모델에서의 C3-MOE siRNA의 생체내 시험. 항-VEGFR2 siRNA를 20 μg/마우스/일로 3일 동안 매일 경구 제공하였다.

[0067] 도 11: 성장 인자 유도 혈관형성 마우스 모델에서의 C3-MOE siRNA의 생체내 시험. 항-Tie2 siRNA를 3일 동안 매일 복강내 (1 및 0.2 μg/마우스/일) 또는 경구 (20 및 5 μg/마우스/일) 제공하였다. 도 11a: 절제된 조직의 중량; 도 11b: Tie2 단백질 녹-다운(knock-down).

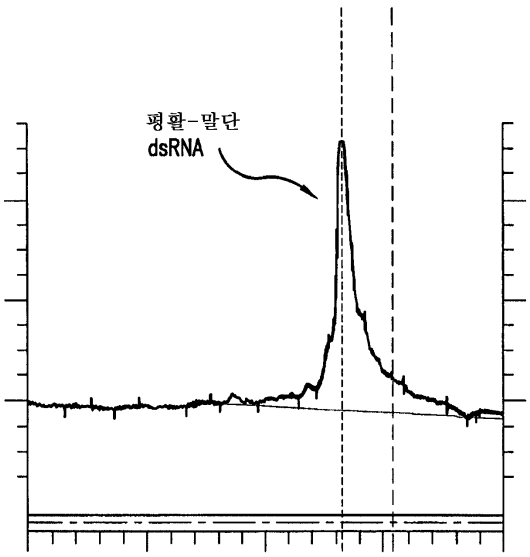
도면

도면1a



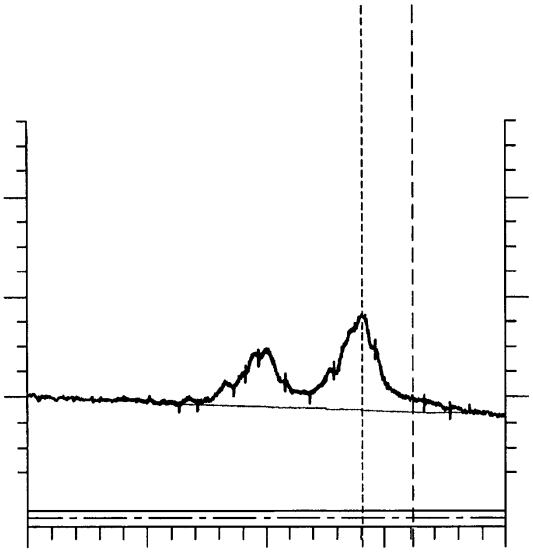
t=0'

도면1b



t=30'

도면1c



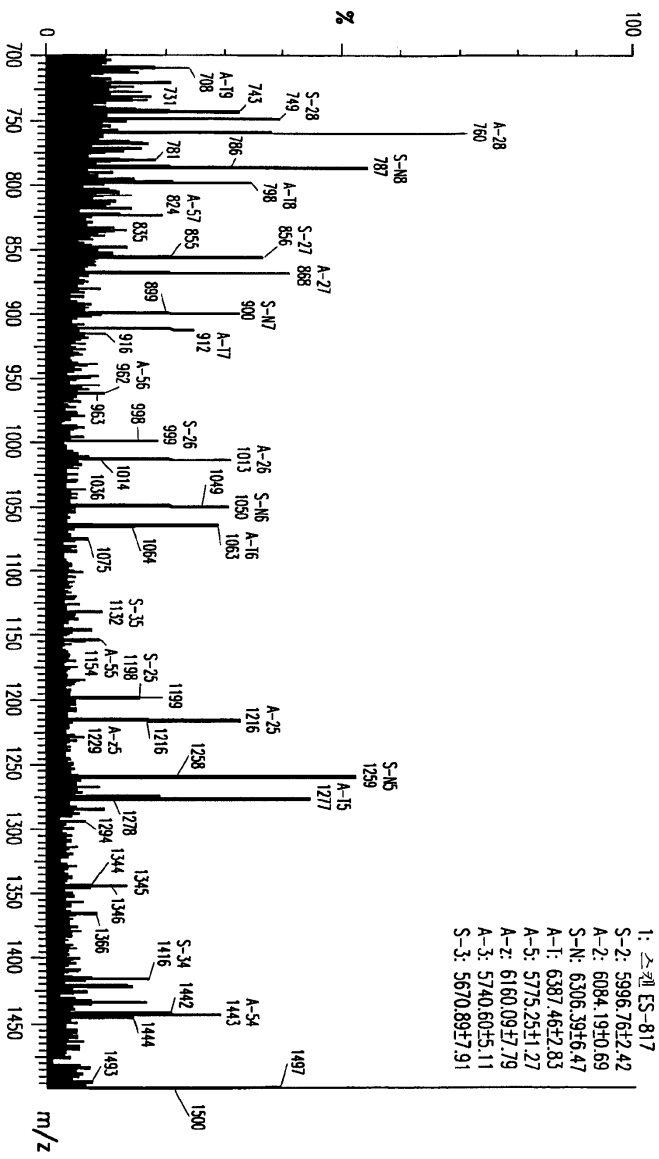
t=180'

도면1d

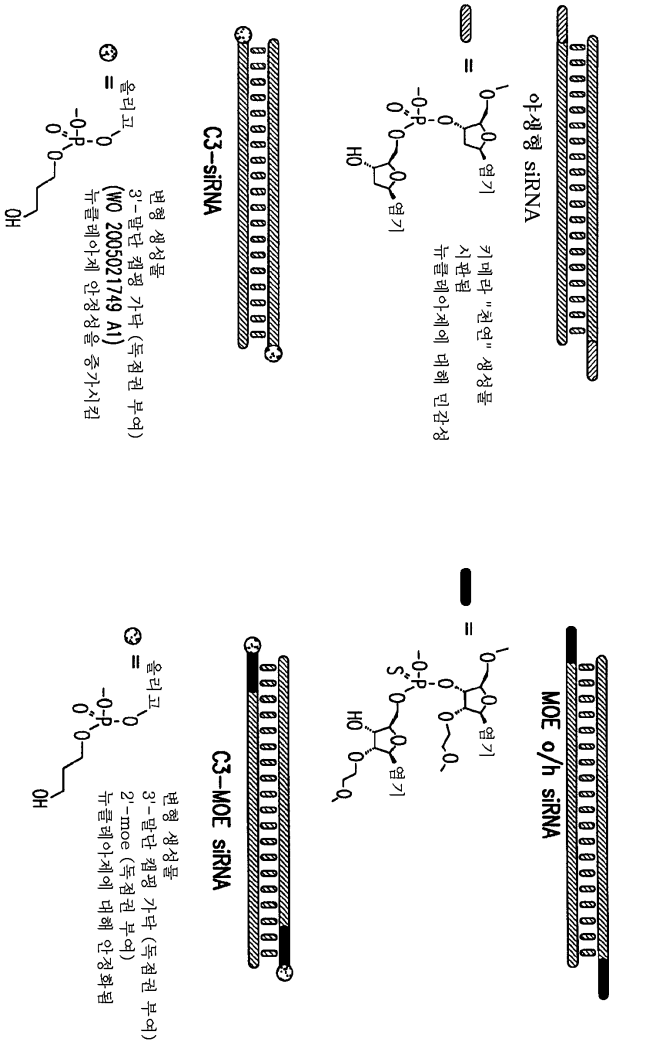
LC-MS 분석

화합물	서열	계산치	측정치
모_상보체	CUUACGCUGAGUACUUCGATT	6607.32	
상보체-Tp	CUUACGCUGAGUACUUCGAT_	6302.9	6306.4
상보체-TpTp	CUUACGCUGAGUACUUCGA__	5998.7	5996.8
상보체-TpTp -3'Ap	CUUACGCUGAGUACUUCG___	5669.5	5670.9
모_가이드	UCGAAGUACUCAGCGUAAGTT	6693.37	
가이드-Tp	UCGAAGUACUCAGCGUAAGT_	6389.1	6387.5
가이드-TpTp	CGAAGUACUCAGCGUAAG__	6084.8	6084.2
가이드-TpTp -3'Gp	UCGAAGUACUCAGCGUAA___	5739.6	5740.6
가이드-TpTp -5'Tp	_CGAAGUACUCAGCGUAAG__	5778.7	5775.2

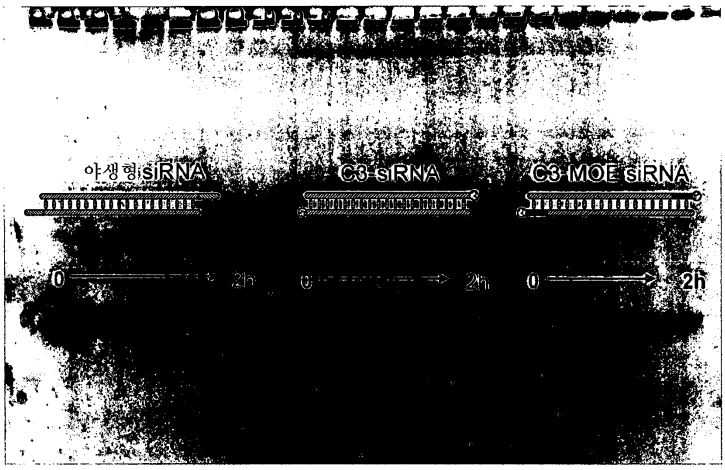
도면1e


1: 스겐 ES-817
S-2: 5996.76±2.42
A-2: 6084.19±0.69
S-N: 6306.39±6.47
A-1: 6387.46±2.83
A-5: 5775.25±1.27
A-z: 6160.09±7.79
A-3: 5740.60±5.11
S-3: 5670.89±7.91
%
m/z
A-19
S-28
A-28
S-N8
A-18
A-57
S-27
A-27
S-N7
A-17
A-56
S-26
A-26
S-N6
A-16
S-35
S-25
A-55
A-25
A-z5
S-N5
A-15
A-54
S-34

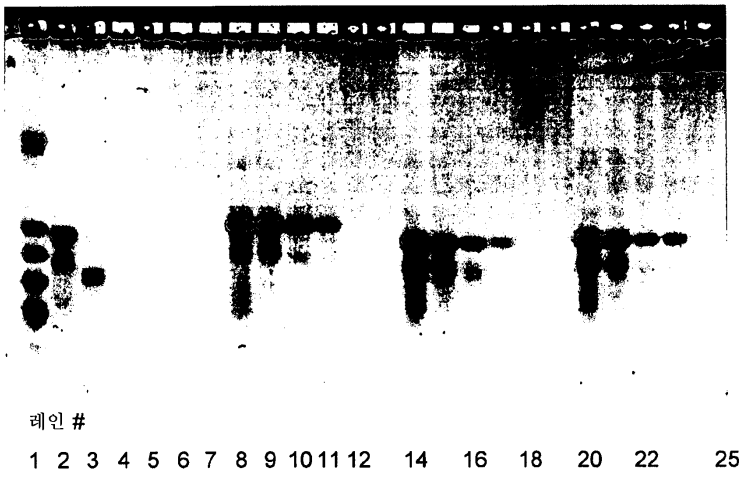
도면2


야생형 siRNA
=
염기
HO
염기
키메라 "천연" 생성물
시판됨
뉴클레아제에 대해 민감성
C3-siRNA
⊗ =
올리고
변형 생성물
3'-말단 캡핑 가닥 (독점권 부여)
(WO 2005021749 A1)
뉴클레아제 안정성을 증가시킴
MOE o/h siRNA
=
염기
염기
HO
C3-MOE siRNA
⊗ =
올리고
변형 생성물
3'-말단 캡핑 가닥 (독점권 부여)
2'-moe (독점권 부여)
뉴클레아제에 대해 안정화됨

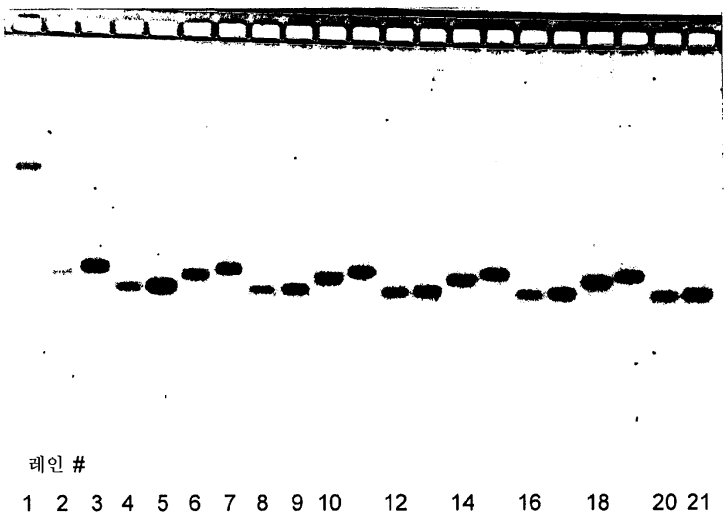
도면3


야생형 siRNA
C3 siRNA
C3-MOE siRNA
0
2h
0
2h
0
2h

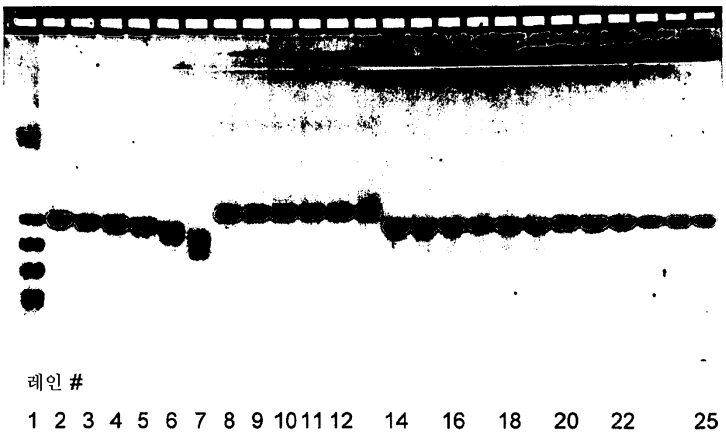
도면4


레인 #
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 14 16 18 20 22 25

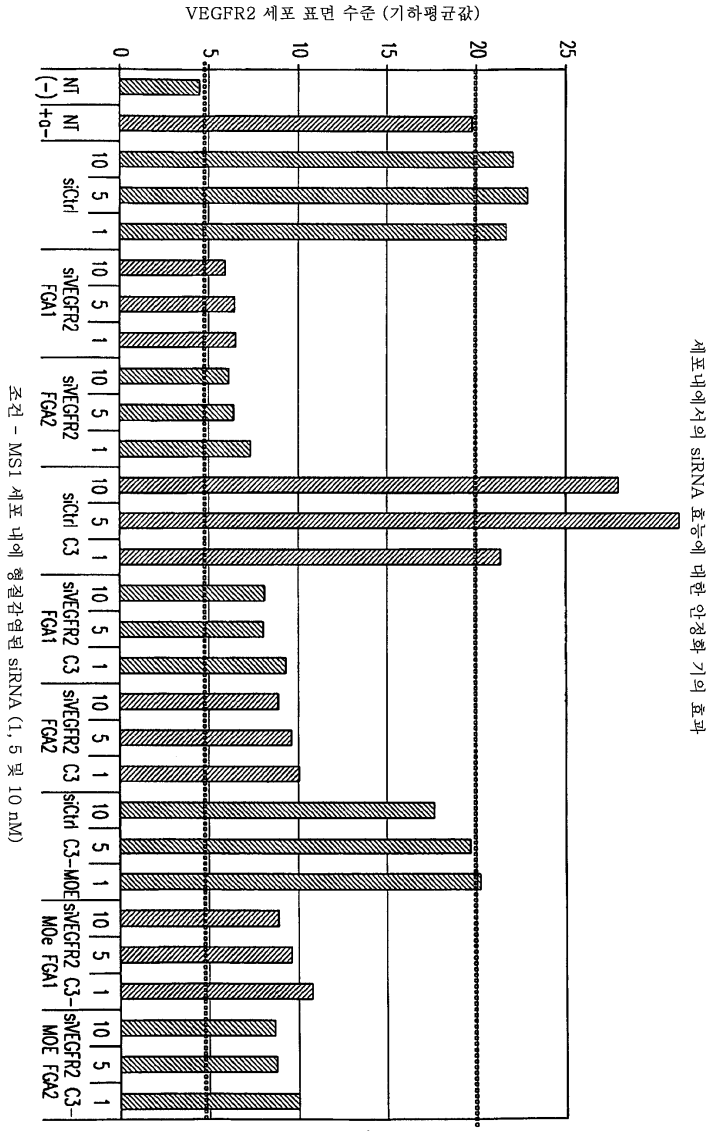
도면5


레인 #
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 21

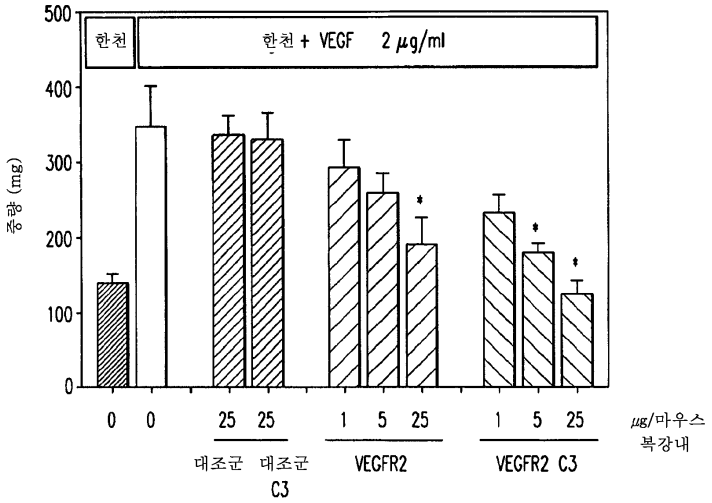
도면6


레인 #
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 14 16 18 20 22 25

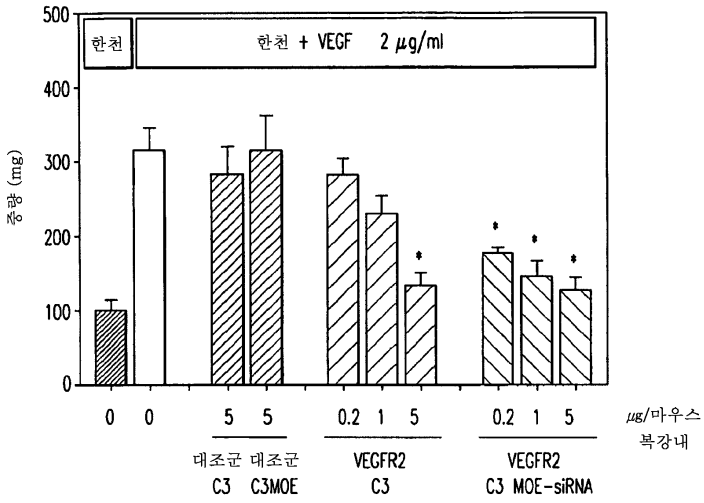
도면7


VEGFR2 세포 표면 수준 (기하평균값)
0 5 10 15 20 25
세포내에서의 siRNA 효능에 대한 안정화 기의 효과
조건 - MS1 세포 내에 형질감염된 siRNA (1, 5 및 10 nM)
NT
(-)
+o-
siCtrl
siVEGFR2 FGA1
siVEGFR2 FGA2
siCtrl C3
siVEGFR2 FGA1 C3
siVEGFR2 FGA2 C3
siCtrl C3-MOE
siVEGFR2 FGA1 C3-MOE
siVEGFR2 FGA2 C3-MOE

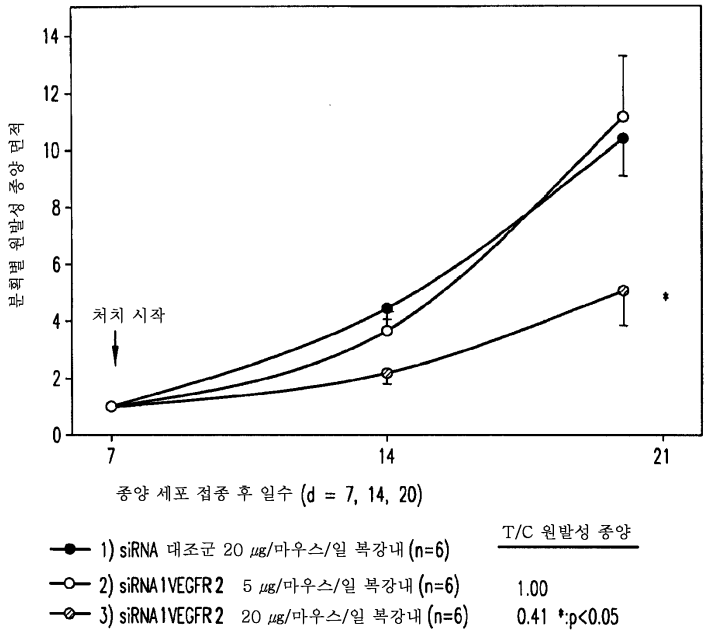
도면8a


한천
한천 + VEGF 2 μg/ml
중량 (mg)
500
400
300
200
100
0
0 0 25 25 1 5 25 1 5 25
μg/마우스
복강내
대조군 대조군 C3
VEGFR2
VEGFR2 C3

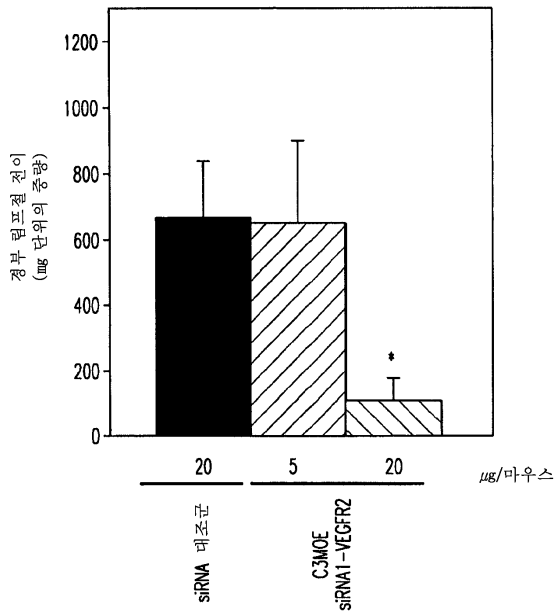
도면8b


한천
한천 + VEGF 2 μg/ml
중량 (mg)
500
400
300
200
100
0
0 0 5 5 0.2 1 5 0.2 1 5
μg/마우스
복강내
대조군 대조군 C3 C3MOE
VEGFR2 C3
VEGFR2 C3 MOE-siRNA

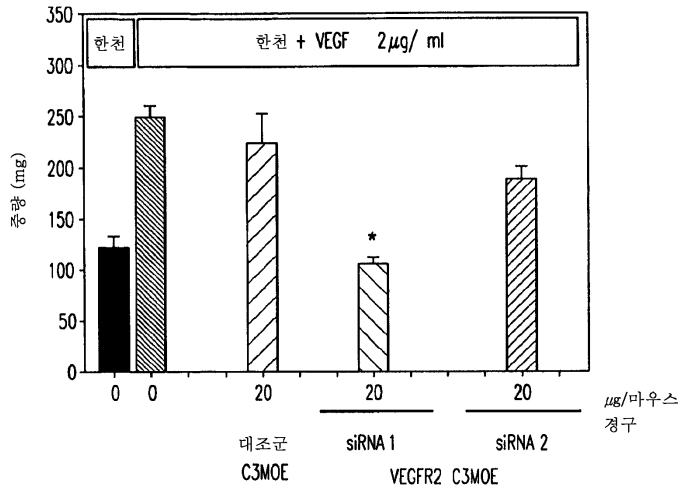
도면9a


분획별 원발성 종양 면적
14
12
10
8
6
4
2
0
처치 시작
7
14
21
종양 세포 접종 후 일수 (d = 7, 14, 20)
T/C 원발성 종양
1) siRNA 대조군 20 ㎍/마우스/일 복강내 (n=6)
2) siRNA1VEGFR2 5 ㎍/마우스/일 복강내 (n=6) 1.00
3) siRNA1VEGFR2 20 ㎍/마우스/일 복강내 (n=6) 0.41 *:p<0.05

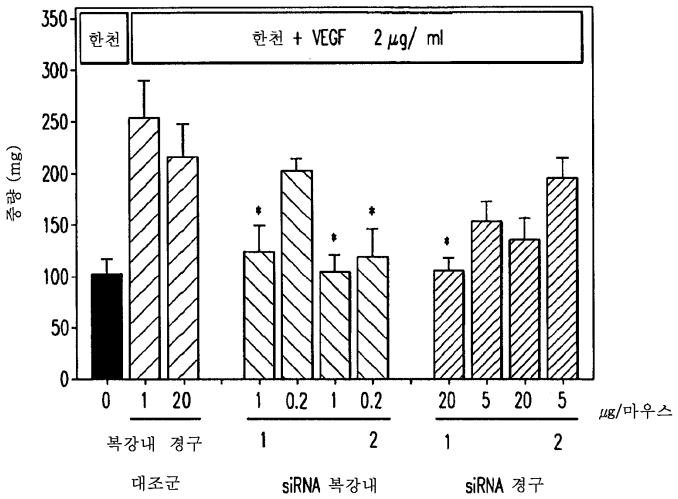
도면9b


경부 림프절 전이
(mg 단위의 중량)
1200
1000
800
600
400
200
0
20
5
20
㎍/마우스
siRNA 대조군
C3MOE siRNA1-VEGFR2

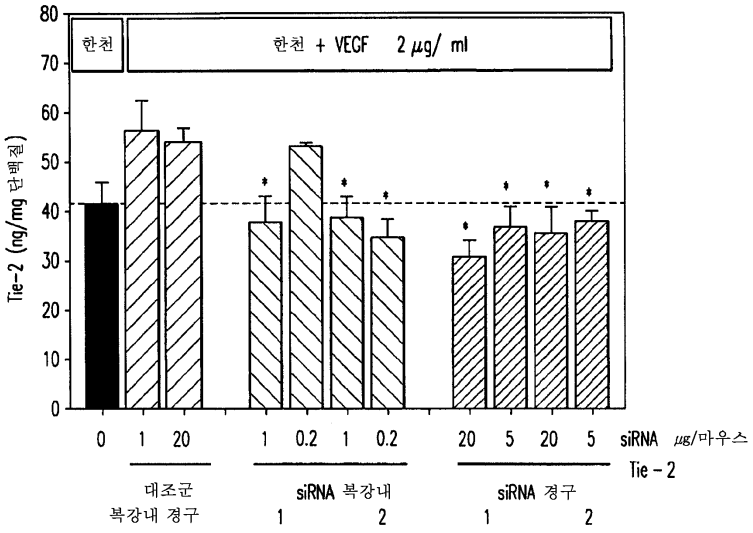
도면10


한천
한천 + VEGF 2㎍/ ml
종량 (mg)
350
300
250
200
150
100
50
0
0 0 20 20 20
㎍/마우스
경구
대조군
C3MOE
siRNA 1
siRNA 2
VEGFR2 C3MOE

도면11a


한천
한천 + VEGF 2 ㎍/ ml
종량 (mg)
350
300
250
200
150
100
50
0
0 1 20 1 0.2 1 0.2 20 5 20 5
㎍/마우스
복강내 경구
대조군
1
siRNA 복강내
2
1
siRNA 경구
2

도면11b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis International Pharmaceutical, Ltd.

<120> Short interfering ribonucleic acid (siRNA) for oral administration

<130> 50152-WO-PCT

<140> PCT/EP07/003867
<141> 2007-05-02

<150> 0608838.9
<151> 2006-05-04

<160> 930

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 1
uauaagaacu uguuaacugt g 21

<210> 2
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 2
uacgguuuca agcaccugct g 21

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 3
uuuaugcuca gcaagauugt a 21

<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 4
uuaucuuccu gaaagccgga g 21

<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 5
uugagggaua ccauaugcgg t 21

<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 6
uugauaauua acgaguagcc a 21

<210> 7
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 7
uuaaccauac aacuuccggc g 21

<210> 8
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 8
uuaggugacg uaacccggca g 21

<210> 9
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 9
uugcucuuga gguaguugga g 21

<210> 10
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 10
uuugucuuau acaaaugccc a 21

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 11
uugacaauua gaguggcagt g 21

<210> 12
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 12
uuauaauuga uagguaguca g 21

<210> 13
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 13
uugaguaugu aaacccacua t 21

<210> 14
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 14
uuccauagug augggcucct t 21

<210> 15
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 15
ucuguuauua acuguccgca g 21

<210> 16
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 16
uugggaugua gucuuuacca t 21

<210> 17
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 17
uguuagagug aucagcucca g 21

<210> 18
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 18
uuuccaucag ggaucaaagt g 21

<210> 19
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 19
uugaacucuc guguucaagg g 21

<210> 20
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 20
uagacuuguc cgagguucct t 21

<210> 21
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 21
uugaggacaa gaguauggcc t 21

<210> 22
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 22
uuacugguua cucucaaguc a 21

<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 23
uuccagcuca gcguggucgt a 21

<210> 24
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 24
ugcuucggaa ugauuauggt t 21

<210> 25
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 25
uugacuguug cuucacaggt c 21

<210> 26
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 26
ucauccauuu guacuccugg g 21

<210> 27
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 27
ugguuucuug ccuuguucca g 21

<210> 28
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 28
uuaggcucca uguguagugc t 21

<210> 29
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 29
ucuagaguca gccacaacca a 21

<210> 30
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 30
uaauuaacga guagccacga g 21

<210> 31
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 31
uaaccauaca acuuccggcg a 21

<210> 32
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 32
uucacauuga caauuagagt g 21

<210> 33
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 33
auguaaaccc acuauuucct g 21

<210> 34
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 34
auccucuuca guuacgucct t 21

<210> 35
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 35
uuguauaauu cccugcaucc t 21

<210> 36
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 36
uuuaaccaua caacuuccgg c 21

<210> 37
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 37
uacaaaugcc cauugacugt t 21

<210> 38
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 38
auguuaggug acguaacccg g 21

<210> 39
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 39
uaagucacgu uugcucuuga g 21

<210> 40
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 40
uuugcucuug agguaguugg a 21

<210> 41
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 41
uuuccuguca guauggcaut g 21

<210> 42
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 42
uacuguagug cauuguucug t 21

<210> 43
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 43
auaauuaacg aguagccacg a 21

<210> 44
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 44
uuguagguug agggauacca t 21

<210> 45
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 45
uugaacagug agguaugcug a 21

<210> 46
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 46
uuuaccaucc uguuguacat t 21

<210> 47
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 47
uuucacauug acaauuagag t 21

<210> 48
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 48
auacuguagu gcauuguuct g 21

<210> 49
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 49
uacucucaag ucaaucuuga g 21

<210> 50
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 50
aaauaaguca cguuugcuct t 21

<210> 51
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 51
uaauagacug guaacuuuca t 21

<210> 52
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 52
uagaagguug accacauuga g 21

<210> 53
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 53
uagcugauca uguagcuggg a 21

<210> 54
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 54
uugcuguccc aggaaauuct g 21

<210> 55
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 55
augauuucca aguucgucut t 21

<210> 56
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 56
uaauguacac gacuccaugt t 21

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 57
uucaucugga uccaugacga t 21

<210> 58
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 58
ugauucucca gguuuccugt g 21

<210> 59
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 59
uagaccguac augucagcgt t 21

<210> 60
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 60
uucuggugua guauaaucag g 21

<210> 61
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 61
uuucgugccg ccaggucccct g 21

<210> 62
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 62
uucuucacaa ggguaugggt t 21

<210> 63
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 63
ucaauuucca aagaguaucc a 21

<210> 64
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 64
uaguucaauu ccaugagacg g 21

<210> 65
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 65
aacauggcaa ucaccgccgt g 21

<210> 66
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 66
uccuucaaua caaugccuga g 21

<210> 67
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 67
uacaaguuuc uuaugcugat g 21

<210> 68
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 68
ugauaucgga agaacaaugt a 21

<210> 69
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 69
ugugcuauua gagaacaugg t 21

<210> 70
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 70
uucuacauca cugagggact t 21

<210> 71
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 71
ucuuuaaacc acaugaucug t 21

<210> 72
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 72
ucuugcacaa agugacacgt t 21

<210> 73
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 73
ugauuauugg gccaaagcca g 21

<210> 74
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 74
auuuguacaa agcugacaca t 21

<210> 75
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 75
uaaauauccc gggccaagcc a 21

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 76
aaccauacca cuguccguct g 21

<210> 77
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 77
ugucaucgga gugauauccg g 21

<210> 78
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 78
ucucaaacgu agaucuguct g 21

<210> 79
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 79
uccuccacaa auccagagct g 21

<210> 80
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 80
uaaaugaccg aggccaaguc a 21

<210> 81
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 81
uaaccaaggu acuucgcagg g 21

<210> 82
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 82
uaggcaaacc cacagaggcg g 21

<210> 83
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 83
uggcaucaua aggcagucgt t 21

<210> 84
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 84
uugaguggug ccguacuggt a 21

<210> 85
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 85
uuuccaaaga guauccaagt t 21

<210> 86
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 86
uugucgucug auucuccagg t 21

<210> 87
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 87
uaagaggaua uuucgugccg c 21

<210> 88
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 88
uauguacaua auagacuggt a 21

<210> 89
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 89
uuacaaguuu cuuaugcuga t 21

<210> 90
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 90
uaggucucgg uuuacaagut t 21

<210> 91
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 91
uuaggucucg guuuacaagt t 21

<210> 92
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 92
uccgauaaga ggauauuucg t 21

<210> 93
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 93
uuuacaaguu ucuuaugcug a 21

<210> 94
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 94
ucugauucuc cagguuucct g 21

<210> 95
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 95
uucaauacaa ugccugaguc t 21

<210> 96
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 96
uuuguugacc gcuucacaut t 21

<210> 97
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 97
auagcugauc auguagcugg g 21

<210> 98
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 98
uauccggacu gguagccgct t 21

<210> 99
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 99
uacaugucag cguuugagug g 21

<210> 100
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 100
uaucggaaga acaauguagt c 21

<210> 101
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 101
uuccuguuga ccaagagcgt g 21

<210> 102
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 102
uugagcuccg acaucagcgc g 21

<210> 103
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 103
uuggauucga uggugaagcc g 21

<210> 104
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 104
uucaugcaca augaccucgg t 21

<210> 105
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 105
uuaccaagga auaaucggcg g 21

<210> 106
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 106
ucuuuguacc acacgaugct g 21

<210> 107
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 107
uugcagucga gcagaagcgg g 21

<210> 108
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 108
uucagcuacc ugaagccgct t 21

<210> 109
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 109
uacaccuugu cgaagaugct t 21

<210> 110
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 110
uaccacugga acucgggcgg g 21

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 111
uagcagacgu agcugccugt g 21

<210> 112
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 112
uuguggaugc cgaaagcgga g 21

<210> 113
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 113
ucacagucuu auucuuuccc t 21

<210> 114
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 114
uccgugaugu ucaaggucgg g 21

<210> 115
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 115
auaguggccc ucgugcucgg g 21

<210> 116
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 116
aagcacugca ucuccagcga g 21

<210> 117
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 117
ucauagagcu cguugccugt g 21

<210> 118
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 118
aggaucacga ucuccaugct g 21

<210> 119
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 119
ucaaguucug cgugagccga g 21

<210> 120
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 120
ucuguuggga gcgucgcucg g 21

<210> 121
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 121
uagcccgucu ugaugucugc g 21

<210> 122
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 122
uucauccugg aggaaccacg g 21

<210> 123
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 123
aacaccuugc aguagggcct g 21

<210> 124
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 124
ugcgugguca ccgcccucca g 21

<210> 125
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 125
ucguaggaca gguauucgca t 21

<210> 126
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 126
auacgagccc aggucgugct g 21

<210> 127
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 127
uuguugauga auggcugcuc a 21

<210> 128
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 128
uagauguccc gggcaaggcc a 21

<210> 129
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 129
uugacgcagc ccuuggguct g 21

<210> 130
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 130
uucugguugg aguccgccaa g 21

<210> 131
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 131
ugcaccgaca gguacuucut g 21

<210> 132
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 132
augcgugccu ugauguacut g 21

<210> 133
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 133
uacuuguagc ugucggcuug g 21

<210> 134
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 134
uuccaugguc agcgggcuca g 21

<210> 135
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 135
uuugagccac ucgacgcuga t 21

<210> 136
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 136
uucgauggug aagccgucgg g 21

<210> 137
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 137
uaccaaggaa uaaucggcgg g 21

<210> 138
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 138
ucaugcacaa ugaccucggt g 21

<210> 139
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 139
uugucgaaga ugcuuucagg g 21

<210> 140
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 140
uguauuacuc auauuaccaa g 21

<210> 141
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 141
uucuugucua ugccugcuct c 21

<210> 142
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 142
uauuaccaag gaauaaucgg c 21

<210> 143
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 143
uuuguaccac acgaugcugg g 21

<210> 144
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 144
augaccucgg ugcucucccg a 21

<210> 145
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 145
uugaugucug cgugggccgg c 21

<210> 146
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 146
uguaccacug gaacucgggc g 21

<210> 147
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 147
ugugucguug gcauguacct c 21

<210> 148
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 148
augcacguuc uugcagucga g 21

<210> 149
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 149
ugucguuggc auguaccucg t 21

<210> 150
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 150
cuggauguca uagagcucgt t 21

<210> 151
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 151
uaagcuuaca aucuggcccg t 21

<210> 152
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 152
uaucuucaca ucaacgugct g 21

<210> 153
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 153
uauguucacg uuaucuccct t 21

<210> 154
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 154
uuuaaggaca ccaauaucug g 21

<210> 155
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 155
ugaaauuuga ugucauucca g 21

<210> 156
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 156
uuguuuacaa guuagaggca a 21

<210> 157
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 157
uucauugcac ugcagaccct t 21

<210> 158
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 158
uagaauauca gguacuucat g 21

<210> 159
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 159
uucaauugca auaugaucag a 21

<210> 160
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 160
uagccaucca auauugucca a 21

<210> 161
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 161
uacuucuaua ugaucuggca a 21

<210> 162
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 162
uuugguauca gcagggcugg g 21

<210> 163
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 163
uguacuauca gggucauugt t 21

<210> 164
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 164
uucugauuuc agcccauuct t 21

<210> 165
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 165
uuguugacgc aucuucaugg t 21

<210> 166
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 166
auagcauuca acauaaaggt a 21

<210> 167
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 167
uuugugacuu uccauuagca t 21

<210> 168
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 168
uaaaugaaac gggacuggct g 21

<210> 169
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 169
uacuaauugu acucacgcct t 21

<210> 170
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 170
uugaauaugu ugccaagcct c 21

<210> 171
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 171
uuauugcaua ugaaaccaca a 21

<210> 172
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 172
uaaagcgugg uauucacgua g 21

<210> 173
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 173
auuaaggcuu caaagucccc t 21

<210> 174
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 174
uucugcacaa gucaucccgc a 21

<210> 175
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 175
uaaauuguag gaucugggut g 21

<210> 176
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 176
uaguugagug uaacaaucuc a 21

<210> 177
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 177
uaagcuaaca aucucccaua g 21

<210> 178
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 178
uaaggcucag agcugaugut g 21

<210> 179
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 179
auguccagug ucaaucacgt t 21

<210> 180
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 180
uucuguccua ggccgcuuct t 21

<210> 181
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 181
uuaaguagca ccgaagucaa g 21

<210> 182
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 182
uaacccaucc uucuugaugc g 21

<210> 183
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 183
uugguugcca ggucaaauut a 21

<210> 184
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 184
uagauuagga ugggaaaggc t 21

<210> 185
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 185
uucuccaguc uguagcccug g 21

<210> 186
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 186
uugaaauuug augucauucc a 21

<210> 187
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 187
uuaaggacac caauaucugg g 21

<210> 188
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 188
uuugaaagau auguucacgt t 21

<210> 189
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 189
uuuacuucua uaugaucugg c 21

<210> 190
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 190
uuaucuucac aucaacgugc t 21

<210> 191
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 191
ugacuuucca uuagcaucgt c 21

<210> 192
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 192
aauuguacuc acgccuucct a 21

<210> 193
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 193
auacuaauug uacucacgcc t 21

<210> 194
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 194
uuuaucuuca caucaacgug c 21

<210> 195
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 195
uauacuaauu guacucacgc c 21

<210> 196
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 196
ugucacuuga auauguugcc a 21

<210> 197
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 197
uccuaagcua acaaucuccc a 21

<210> 198
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 198
aucuucaugg uucguaucct g 21

<210> 199
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 199
uccuuuguag auuaggaugg g 21

<210> 200
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 200
auauguucac guuaucuccc t 21

<210> 201
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 201
uaaaucucug guaacgaccc t 21

<210> 202
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 202
uuacacauga acuccacgut g 21

<210> 203
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 203
uauacucaga uuuaucaact t 21

<210> 204
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 204
uagcggugca gaguguggct g 21

<210> 205
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 205
uucaaacuga cccucgcucg g 21

<210> 206
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 206
uucugcaguu agagguuggt g 21

<210> 207
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 207
aucggaauua auaagccact g 21

<210> 208
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 208
uacaagggac cauccugcgt g 21

<210> 209
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 209
uuguuggcgg gcaacccugc t 21

<210> 210
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 210
auagcaacug augccuccca g 21

<210> 211
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 211
ugaggguuac agcugacggt g 21

<210> 212
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 212
ucgauguggu gaaugucccg t 21

<210> 213
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 213
ucucggugua ugcacuucut g 21

<210> 214
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 214
uuucucuguu gcguccgact t 21

<210> 215
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 215
uucuccacaa ugcaggugua g 21

<210> 216
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 216
uugucugggc caaucuugct c 21

<210> 217
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 217
uccggucaaa uaaugccucg g 21

<210> 218
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 218
uuugaguccg ccauuggcaa g 21

<210> 219
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 219
uuugccuaag accagucugt c 21

<210> 220
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 220
uccagcaguc uucaagauct g 21

<210> 221
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 221
uccgauagag uuacccgcca a 21

<210> 222
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 222
uugucagagg gcaccacaga g 21

<210> 223
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 223
uuggaggcau acuccacgat g 21

<210> 224
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 224
ucucgguccc gaccggacgt g 21

<210> 225
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 225
ucugguacca ggcauuuggt c 21

<210> 226
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 226
uuguccagcc cgauagccuc t 21

<210> 227
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 227
uuuagccacu ggaugugcgg c 21

<210> 228
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 228
uguagccucc aauucugugg t 21

<210> 229
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 229
uucaaucgug gcucgaagca c 21

<210> 230
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 230
aucuccaugg auacuccaca g 21

<210> 231
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 231
uuucaaccag cgcagugugg g 21

<210> 232
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 232
uagagcuccg ggugucggga a 21

<210> 233
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 233
uuaccgaugg guaaaucuct g 21

<210> 234
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 234
aaaucucugg uaacgaccct t 21

<210> 235
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 235
uauagcaacu gaugccuccc a 21

<210> 236
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 236
uuucaaacug acccucgcuc g 21

<210> 237
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 237
auacucagau uuaucaacut t 21

<210> 238
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 238
uaccgauggg uaaaucucug g 21

<210> 239
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 239
auacaaggga ccauccugcg t 21

<210> 240
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 240
uacucagauu uaucaacuut g 21

<210> 241
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 241
ucgguguaug cacuucuugg a 21

<210> 242
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 242
uacuccacga ugacauacaa g 21

<210> 243
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 243
ucggaauuaa uaagccacug g 21

<210> 244
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 244
acagagucca uuaugaugct c 21

<210> 245
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 245
uuugucggug guauuaacuc c 21

<210> 246
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 246
gaguccauua ugaugcucca g 21

<210> 247
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 247
uaucggaauu aauaagccac t 21

<210> 248
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 248
auccggucaa auaaugccuc g 21

<210> 249
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 249
uucucuguug cguccgacut c 21

<210> 250
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 250
auguggugaa ugucccgugc g 21

<210> 251
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 251
uuuauuagga acaucugcct g 21

<210> 252
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 252
uugaucuaac ugaagcaccg g 21

<210> 253
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 253
auuguuugga ugguaagcct g 21

<210> 254
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 254
uaauuagcca guuagugggt t 21

<210> 255
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 255
uucguuucca uggaggugca a 21

<210> 256
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 256
ucaucuaaug ucagauucgg g 21

<210> 257
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 257
uacuuguuga gugucucagt t 21

<210> 258
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 258
augacgugcc aagaacucct t 21

<210> 259
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 259
uuucccagga ccucauagca a 21

<210> 260
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 260
aagagauauu ccuucaucga t 21

<210> 261
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 261
uugaggagau gcuccuguga g 21

<210> 262
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 262
ucuuguggca uagaucuggc t 21

<210> 263
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 263
auagugccug uccagagcca g 21

<210> 264
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 264
ucaacgagag cauccagccc t 21

<210> 265
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 265
augcauagcc aggaucuuga g 21

<210> 266
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 266
uuggagguac cucaacagct c 21

<210> 267
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 267
ucaggguguu gguuauucut t 21

<210> 268
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 268
aucuguaaua uuugacaugt c 21

<210> 269
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 269
ugcuugucuc guuccacuug g 21

<210> 270
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 270
uucagagguu ggaagagaca t 21

<210> 271
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 271
uuggauggua agccuggcgg a 21

<210> 272
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 272
uaaagaugug acguucaacg g 21

<210> 273
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 273
ucuaacugaa gcaccggcca g 21

<210> 274
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 274
ucaacgggaa ugauggugct t 21

<210> 275
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 275
uuguuuggau gguaagccug g 21

<210> 276
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 276
uuuggauggu aagccuggcg g 21

<210> 277
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 277
uuugaucuaa cugaagcacc g 21

<210> 278
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 278
uucaacggga augauggugc t 21

<210> 279
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 279
ugcuucguuu ccauggaggt g 21

<210> 280
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 280
ucuggcuucc aaacccucut t 21

<210> 281
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 281
augcuaauua gccaguuagt g 21

<210> 282
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 282
agauauuccu ucaucgaugg t 21

<210> 283
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 283
uuauuaggaa caucugccug c 21

<210> 284
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 284
cuaauuagcc aguuaguggg t 21

<210> 285
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 285
ugaucuaacu gaagcaccgg c 21

<210> 286
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 286
aauuguuugg augguaagcc t 21

<210> 287
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 287
uggaugguaa gccuggcgga a 21

<210> 288
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 288
uugcugacca ggccaugcat a 21

<210> 289
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 289
aucuggcuuc caaacccuct t 21

<210> 290
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 290
aaugguuuga ucuaacugaa g 21

<210> 291
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 291
uccauggagg ugcaaaggcc g 21

<210> 292
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 292
augauggugc uucguuucca t 21

<210> 293
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 293
uguuuggaug guaagccugg c 21

<210> 294
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 294
uucuuguggc auagaucugg c 21

<210> 295
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 295
agggucaacg agagcaucca g 21

<210> 296
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 296
auaggcgaug aucacaacat a 21

<210> 297
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 297
auacuuguug agugucucag t 21

<210> 298
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 298
aaugauggug cuucguuucc a 21

<210> 299
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 299
cuuuauuagg aacaucugcc t 21

<210> 300
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 300
uaggagguaa cacgaugacg t 21

<210> 301
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 301
uuaaguguca auuuaguggc a 21

<210> 302
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 302
uuucuugugg gucaauucct a 21

<210> 303
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 303
uugggucuug ugaauaagct g 21

<210> 304
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 304
uucacuucuu agaacauaga g 21

<210> 305
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 305
uuggaugagu agacggucct t 21

<210> 306
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 306
auuacuaaga ucuucaccut t 21

<210> 307
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 307
uugguuuaau cagccuuggt g 21

<210> 308
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 308
aucacuacug uuuaucugca g 21

<210> 309
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 309
auccguaaca gcauccgcca g 21

<210> 310
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 310
auguauagcu agaaucuuga g 21

<210> 311
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 311
aagaugaccc gcauggcccg g 21

<210> 312
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 312
ucucaguacc ucauguaggt g 21

<210> 313
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 313
uuugaccaag uagcgcuuct g 21

<210> 314
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 314
uucguuaggu acauaucaca t 21

<210> 315
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 315
augaguacuu cauuccucut t 21

<210> 316
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 316
uuggguggua gucagagcug t 21

<210> 317
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 317
uuucuaaacc augcaaggga a 21

<210> 318
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 318
ucauguguua auucuauguc t 21

<210> 319
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 319
uuaagucaca uugcgguaca a 21

<210> 320
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 320
uguauuguug cccaugucct c 21

<210> 321
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 321
ugaccugcug uuauuggagt g 21

<210> 322
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 322
aaauauaggc aggugguuct a 21

<210> 323
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 323
accuugacga ugaaacuuct g 21

<210> 324
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 324
uuucaagguu cguccgugut g 21

<210> 325
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 325
ugagguaaac uuaaauccug a 21

<210> 326
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 326
uucuggccaa ugaaggcgua g 21

<210> 327
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 327
uuuaaguguc aauuuagugg c 21

<210> 328
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 328
uagaacauag agugccaugg g 21

<210> 329
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 329
aauuacuaag aucuucacct t 21

<210> 330
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 330
uaacauugga ugaguagacg g 21

<210> 331
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 331
ucuuagaaca uagagugcca t 21

<210> 332
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 332
uggcauuaag ucacauugcg g 21

<210> 333
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 333
uagccuuggu uuaaucagcc t 21

<210> 334
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 334
uucuuguggg ucaauuccua t 21

<210> 335
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 335
uaucacuacu guuuaucugc a 21

<210> 336
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 336
ucaggcugaa ggauacuucg t 21

<210> 337
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 337
uguguuaauu cuaugucuga a 21

<210> 338
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 338
uauuguugcc cauguccuca t 21

<210> 339
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 339
uuguggguca auuccuauaa g 21

<210> 340
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 340
auuucuugug ggucaauucc t 21

<210> 341
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 341
uguuauugga guggccaccg a 21

<210> 342
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 342
ucuguaaauu uguucacuct c 21

<210> 343
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 343
uugcgguaca acuaucacua c 21

<210> 344
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 344
augaguagac gguccuucgg a 21

<210> 345
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 345
uaauuacuaa gaucuucacc t 21

<210> 346
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 346
ugaaacaacc uugacgauga a 21

<210> 347
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 347
ugaucaagcc auguauagct a 21

<210> 348
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 348
uguaauuacu aagaucuuca c 21

<210> 349
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 349
ugaauuugac caaguagcgc t 21

<210> 350
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 350
uacuucguua gguacauauc a 21

<210> 351
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 351
uguaguaaca gucuuccuca a 21

<210> 352
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 352
uggacgauaa ucuagcaaca g 21

<210> 353
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 353
uauggcagaa uuggccauca t 21

<210> 354
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 354
uuucaccugg aggacagggc t 21

<210> 355
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 355
ucacuugggc auuaacacut t 21

<210> 356
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 356
acuuccucuu ugcacuuggt g 21

<210> 357
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 357
ugagugugca uuccuugaug a 21

<210> 358
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 358
ucccuucuug gcagggcacg c 21

<210> 359
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 359
gacugugcag ucccuagcut t 21

<210> 360
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 360
aucaugaugc aggccuucca a 21

<210> 361
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 361
uucugagucu caacuguagt a 21

<210> 362
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 362
uaaucuagca acagacguaa g 21

<210> 363
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 363
ucaacuguag uaacagucut c 21

<210> 364
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 364
cucaacugua guaacaguct t 21

<210> 365
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 365
agcaacagac guaagaacca g 21

<210> 366
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 366
ucugagucuc aacuguagua a 21

<210> 367
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 367
uuccuuucac cuggaggaca g 21

<210> 368
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 368
uuggacgaua aucuagcaac a 21

<210> 369
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 369
acuguaguaa cagucuucct c 21

<210> 370
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 370
ucaugaugca ggccuuccaa g 21

<210> 371
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 371
ucaauuccaa ucccuuggag t 21

<210> 372
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 372
gugcaguccc uagcuuucct t 21

<210> 373
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 373
ccaaguucug agucucaact g 21

<210> 374
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 374
gauaaucuag caacagacgt a 21

<210> 375
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 375
uuauggcaga auuggccauc a 21

<210> 376
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 376
caaguucuga gucucaacug t 21

<210> 377
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 377
ugugcagucc cuagcuuucc t 21

<210> 378
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 378
ucccuuggag uugaugucag t 21

<210> 379
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 379
auggcagaau uggccaucat g 21

<210> 380
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 380
uggccaucau gaugcaggcc t 21

<210> 381
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 381
gucacuuggg cauuaacact t 21

<210> 382
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 382
gcuuauggca gaauuggcca t 21

<210> 383
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 383
cgauaaucua gcaacagacg t 21

<210> 384
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 384
ucucaacugu aguaacaguc t 21

<210> 385
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 385
aucuagcaac agacguaaga a 21

<210> 386
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 386
agucacuugg gcauuaacac t 21

<210> 387
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 387
agggcuuaug gcagaauugg c 21

<210> 388
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 388
ugagucucaa cuguaguaac a 21

<210> 389
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 389
aguucugagu cucaacugua g 21

<210> 390
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 390
uuuggacgau aaucuagcaa c 21

<210> 391
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 391
ccucaauucc aaucccuugg a 21

<210> 392
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 392
uggcagaauu ggccaucaug a 21

<210> 393
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 393
cuguaguaac agucuuccuc a 21

<210> 394
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 394
ucuagcaaca gacguaagaa c 21

<210> 395
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 395
acgauaaucu agcaacagac g 21

<210> 396
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 396
agucucaacu guaguaacag t 21

<210> 397
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 397
acagggcuua uggcagaaut g 21

<210> 398
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 398
aaucuagcaa cagacguaag a 21

<210> 399
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 399
cuuauggcag aauuggccat c 21

<210> 400
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 400
agggcacgca gucugguuca t 21

<210> 401
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 401
uuugucaccu augacaccca g 21

<210> 402
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 402
uuauagagca agccugguct g 21

<210> 403
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 403
ucugauugug guaucuucct g 21

<210> 404
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 404
uauuucagga caauuaugcc a 21

<210> 405
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 405
uuaauguagu auuuccucca c 21

<210> 406
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 406
uuucccaucg uuaccugcgg t 21

<210> 407
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 407
uaguucaguu ggaucauccc a 21

<210> 408
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 408
uugccuucug acacuaagca a 21

<210> 409
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 409
uuauagggug ugccgccuct g 21

<210> 410
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 410
uuuccaucug aaauauagga t 21

<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 411
uugcgcacca gcuucagucc g 21

<210> 412
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 412
uugauguaga aaucagggut g 21

<210> 413
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 413
uucucagcaa uagaacacca g 21

<210> 414
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 414
uaaggcuucu uauaggucga a 21

<210> 415
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 415
ucaaagaucc auucgccgcg g 21

<210> 416
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 416
uugaugaggu agugcuccgg g 21

<210> 417
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 417
uuuaugacgc ucauccgcug a 21

<210> 418
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 418
uauuuguagg acacguugga a 21

<210> 419
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 419
uacccugccg agguucacgg g 21

<210> 420
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 420
uaucugagca cacucaaacg t 21

<210> 421
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 421
ucuuuguaca ggucaauuct a 21

<210> 422
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 422
uuugacuuga gagguaucgc t 21

<210> 423
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 423
uuguguuucu ggacgaauut g 21

<210> 424
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 424
uagagcuucc auuccucacg g 21

<210> 425
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 425
uucacuuggc ucucgcugca g 21

<210> 426
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 426
uacccggccg auaucuaugg g 21

<210> 427
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 427
uucucaauuc cgacuggcct t 21

<210> 428
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 428
uauuacagua aaguugauug a 21

<210> 429
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 429
uuaacacagg cguauuccgt g 21

<210> 430
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 430
aaaugugcuc uguacgccca g 21

<210> 431
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 431
uaguugaaau gcuuguccgc t 21

<210> 432
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 432
uuggcuccag agcacgccgg g 21

<210> 433
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 433
uucucugaca ccucaacucc a 21

<210> 434
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 434
uaaggagcuc agaucaaaca g 21

<210> 435
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 435
ugaacauuca gucagaucga a 21

<210> 436
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 436
uauaguacga gacuccguug t 21

<210> 437
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 437
augaauagag aaguguccgg a 21

<210> 438
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 438
auaagcacag uaaaagguggt a 21

<210> 439
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 439
uuaacagcuu aggcguuccc a 21

<210> 440
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 440
uuccuuuccc aucguuacct g 21

<210> 441
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 441
auugauguag aaaucagggt t 21

<210> 442
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 442
auguaguauu uccuccacgt g 21

<210> 443
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 443
uuaaggcuuc uuauaggucg a 21

<210> 444
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 444
auugaugagg uagugcuccg g 21

<210> 445
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 445
aaauauagga ugaaccuccg c 21

<210> 446
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 446
uauaggauga accuccgcuc t 21

<210> 447
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 447
uugaguauuu guaggacacg t 21

<210> 448
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 448
uuguaggaca cguuggaact t 21

<210> 449
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 449
aucccuuaua gagcaagcct g 21

<210> 450
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 450
ucaaacguga uccuggugga g 21

<210> 451
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 451
caguuaacaa guucuuauat t 21

<210> 452
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 452
gcaggugcuu gaaaccguat t 21

<210> 453
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 453
caaucuugcu gagcauaaat t 21

<210> 454
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 454
ccggcuuuca ggaagauaat t 21

<210> 455
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 455
cgcauauggu aucccucaat t 21

<210> 456
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 456
gcuacucguu aauuaucaat t 21

<210> 457
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 457
ccggaaguug uaugguuaat t 21

<210> 458
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 458
gccggguuac gucaccuaat t 21

<210> 459
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 459
ccaacuaccu caagagcaat t 21

<210> 460
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 460
ggcauuugua uaagacaaat t 21

<210> 461
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 461
cugccacucu aauugucaat t 21

<210> 462
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 462
gacuaccuau caauuauaat t 21

<210> 463
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 463
agugggguuua cauacucaat t 21

<210> 464
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 464
ggagcccauc acuauggaat t 21

<210> 465
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 465
gcggacaguu aauaacagat t 21

<210> 466
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 466
gguaaagacu acaucccaat t 21

<210> 467
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 467
ggagcugauc acucuaacat t 21

<210> 468
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 468
cuuugauccc ugauggaaat t 21

<210> 469
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 469
cuugaacacg agaguucaat t 21

<210> 470
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 470
ggaaccucgg acaagucuat t 21

<210> 471
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 471
gccauacucu uguccucaat t 21

<210> 472
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 472
acuugagagu aaccaguaat t 21

<210> 473
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 473
cgaccacgcu gagcuggaat t 21

<210> 474
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 474
ccauaaucau uccgaagcat t 21

<210> 475
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 475
ccugugaagc aacagucaat t 21

<210> 476
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 476
caggaguaca aauggaugat t 21

<210> 477
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 477
ggaacaaggc aagaaaccat t 21

<210> 478
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 478
cacuacacau ggagccuaat t 21

<210> 479
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 479
gguuguggcu gacucuagat t 21

<210> 480
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 480
cguggcuacu cguuaauuat t 21

<210> 481
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 481
gccggaaguu guaugguuat t 21

<210> 482
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 482
cucuaauugu caaugugaat t 21

<210> 483
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 483
ggaaauagug gguuuacaut t 21

<210> 484
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 484
ggacguaacu gaagaggaut t 21

<210> 485
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 485
gaugcaggga auuauacaat t 21

<210> 486
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 486
cggaaguugu augguuaaat t 21

<210> 487
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 487
cagucaaugg gcauuuguat t 21

<210> 488
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 488
ggguuacguc accuaacaut t 21

<210> 489
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 489
caagagcaaa cgugacuuat t 21

<210> 490
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 490
caacuaccuc aagagcaaat t 21

<210> 491
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 491
augccauacu gacaggaaat t 21

<210> 492
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 492
agaacaaugc acuacaguat t 21

<210> 493
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 493
guggcuacuc guuaauuaut t 21

<210> 494
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 494
gguaucccuc aaccuacaat t 21

<210> 495
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 495
agcauaccuc acuguucaat t 21

<210> 496
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 496
uguacaacag gaugguaaat t 21

<210> 497
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 497
ucuaauuguc aaugugaaat t 21

<210> 498
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 498
gaacaaugca cuacaguaut t 21

<210> 499
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 499
caagauugac uugagaguat t 21

<210> 500
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 500
gagcaaacgu gacuuauuut t 21

<210> 501
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 501
gaaaguuacc agucuauuat t 21

<210> 502
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 502
caaugugguc aaccuucuat t 21

<210> 503
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 503
ccagcuacau gaucagcuat t 21

<210> 504
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 504
gaauuuccug ggacagcaat t 21

<210> 505
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 505
agacgaacuu ggaaaucaut t 21

<210> 506
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 506
cauggagucg uguacauuat t 21

<210> 507
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 507
cgucauggau ccagaugaat t 21

<210> 508
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 508
caggaaaccu ggagaaucat t 21

<210> 509
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 509
cgcugacaug uacggucuat t 21

<210> 510
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 510
ugauuauacu acaccagaat t 21

<210> 511
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 511
gggaccuggc ggcacgaaat t 21

<210> 512
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 512
cccauacccu ugugaagaat t 21

<210> 513
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 513
gauacucuuu ggaaauugat t 21

<210> 514
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 514
gucucaugga auugaacuat t 21

<210> 515
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 515
cggcggugau ugccauguut t 21

<210> 516
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 516
caggcauugu auugaaggat t 21

<210> 517
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 517
ucagcauaag aaacuuguat t 21

<210> 518
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 518
cauuguucuu ccgauaucat t 21

<210> 519
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 519
cauguucucu aauagcacat t 21

<210> 520
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 520
gucccucagu gauguagaat t 21

<210> 521
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 521
agaucaugug guuuaaagat t 21

<210> 522
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 522
cgugucacuu ugugcaagat t 21

<210> 523
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 523
ggcuuuggcc caauaaucat t 21

<210> 524
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 524
gugucagcuu uguacaaaut t 21

<210> 525
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 525
gcuuggcccg ggauauuuat t 21

<210> 526
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 526
gacggacagu gguaugguut t 21

<210> 527
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 527
ggauaucacu ccgaugacat t 21

<210> 528
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 528
gacagaucua cguuugagat t 21

<210> 529
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 529
gcucuggauu uguggaggat t 21

<210> 530
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 530
acuuggccuc ggucauuuat t 21

<210> 531
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 531
cugcgaagua ccuugguuat t 21

<210> 532
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 532
gccucugugg guuugccuat t 21

<210> 533
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 533
cgacugccuu augaugccat t 21

<210> 534
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 534
ccaguacggc accacucaat t 21

<210> 535
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 535
cuuggauacu cuuuggaaat t 21

<210> 536
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 536
cuggagaauc agacgacaat t 21

<210> 537
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 537
ggcacgaaau auccucuuat t 21

<210> 538
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 538
ccagucuauu auguacauat t 21

<210> 539
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 539
cagcauaaga aacuuguaat t 21

<210> 540
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 540
acuuguaaac cgagaccuat t 21

<210> 541
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 541
cuuguaaacc gagaccuaat t 21

<210> 542
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 542
gaaauauccu cuuaucggat t 21

<210> 543
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 543
agcauaagaa acuuguaaat t 21

<210> 544
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 544
ggaaaccugg agaaucagat t 21

<210> 545
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 545
acucaggcau uguauugaat t 21

<210> 546
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 546
augugaagcg gucaacaaat t 21

<210> 547
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 547
cagcuacaug aucagcuaut t 21

<210> 548
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 548
gcggcuacca guccggauat t 21

<210> 549
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 549
acucaaacgc ugacauguat t 21

<210> 550
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 550
cuacauuguu cuuccgauat t 21

<210> 551
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 551
cgcucuuggu caacaggaat t 21

<210> 552
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 552
cgcugauguc ggagcucaat t 21

<210> 553
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 553
gcuucaccau cgaauccaat t 21

<210> 554
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 554
cgaggucauu gugcaugaat t 21

<210> 555
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 555
gccgauuauu ccuugguaat t 21

<210> 556
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 556
gcaucgugug guacaaagat t 21

<210> 557
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 557
cgcuucugcu cgacugcaat t 21

<210> 558
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 558
gcggcuucag guagcugaat t 21

<210> 559
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 559
gcaucuucga caagguguat t 21

<210> 560
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 560
cgcccgaguu ccagugguat t 21

<210> 561
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 561
caggcagcua cgucugcuat t 21

<210> 562
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 562
ccgcuuucgg cauccacaat t 21

<210> 563
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 563
ggaaagaaua agacugugat t 21

<210> 564
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 564
cgaccuugaa caucacggat t 21

<210> 565
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 565
cgagcacgag ggccacuaut t 21

<210> 566
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 566
cgcuggagau gcagugcuut t 21

<210> 567
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 567
caggcaacga gcucuaugat t 21

<210> 568
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 568
gcauggagau cgugauccut t 21

<210> 569
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 569
cggcucacgc agaacuugat t 21

<210> 570
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 570
gagcgacgcu cccaacagat t 21

<210> 571
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 571
cagacaucaa gacgggcuat t 21

<210> 572
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 572
gugguuccuc caggaugaat t 21

<210> 573
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 573
ggcccuacug caagguguut t 21

<210> 574
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 574
ggagggcggu gaccacgcat t 21

<210> 575
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 575
gcgaauaccu guccuacgat t 21

<210> 576
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 576
gcacgaccug ggcucguaut t 21

<210> 577
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 577
agcagccauu caucaacaat t 21

<210> 578
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 578
gccuugcccg ggacaucuat t 21

<210> 579
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 579
gacccaaggg cugcgucaat t 21

<210> 580
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 580
uggcggacuc caaccagaat t 21

<210> 581
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 581
agaaguaccu gucggugcat t 21

<210> 582
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 582
aguacaucaa ggcacgcaut t 21

<210> 583
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 583
aagccgacag cuacaaguat t 21

<210> 584
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 584
gagcccgcug accauggaat t 21

<210> 585
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 585
cagcgucgag uggcucaaat t 21

<210> 586
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 586
cgacggcuuc accaucgaat t 21

<210> 587
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 587
cgccgauuau uccuugguat t 21

<210> 588
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 588
ccgaggucau ugugcaugat t 21

<210> 589
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 589
cugaaagcau cuucgacaat t 21

<210> 590
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 590
ugguaauaug aguaauacat t 21

<210> 591
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 591
gagcaggcau agacaagaat t 21

<210> 592
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 592
cgauuauucc uugguaauat t 21

<210> 593
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 593
cagcaucgug ugguacaaat t 21

<210> 594
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 594
gggagagcac cgaggucaut t 21

<210> 595
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 595
cggcccacgc agacaucaat t 21

<210> 596
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 596
cccgaguucc agugguacat t 21

<210> 597
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 597
gguacaugcc aacgacacat t 21

<210> 598
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 598
cgacugcaag aacgugcaut t 21

<210> 599
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 599
gagguacaug ccaacgacat t 21

<210> 600
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 600
cgagcucuau gacauccagt t 21

<210> 601
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 601
gggccagauu guaagcuuat t 21

<210> 602
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 602
gcacguugau gugaagauat t 21

<210> 603
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 603
gggagauaac gugaacauat t 21

<210> 604
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 604
agauauuggu guccuuaaat t 21

<210> 605
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 605
ggaaugacau caaauuucat t 21

<210> 606
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 606
gccucuaacu uguaaacaat t 21

<210> 607
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 607
gggucugcag ugcaaugaat t 21

<210> 608
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 608
ugaaguaccu gauauucuat t 21

<210> 609
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 609
ugaucauauu gcaauugaat t 21

<210> 610
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 610
ggacaauauu ggauggcuat t 21

<210> 611
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 611
gccagaucau auagaaguat t 21

<210> 612
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 612
cagcccugcu gauaccaaat t 21

<210> 613
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 613
caaugacccu gauaguacat t 21

<210> 614
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 614
gaaugggcug aaaucagaat t 21

<210> 615
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 615
caugaagaug cgucaacaat t 21

<210> 616
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 616
ccuuuauguu gaaugcuaut t 21

<210> 617
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 617
gcuaauggaa agucacaaat t 21

<210> 618
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 618
gccagucccg uuucauuuat t 21

<210> 619
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 619
ggcgugagua caauuaguat t 21

<210> 620
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 620
ggcuuggcaa cauauucaat t 21

<210> 621
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 621
gugguuucau augcaauaat t 21

<210> 622
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 622
acgugaauac cacgcuuuat t 21

<210> 623
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 623
gggacuuuga agccuuaaut t 21

<210> 624
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 624
cgggaugacu ugugcagaat t 21

<210> 625
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 625
acccagaucc uacaauuuat t 21

<210> 626
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 626
agauuguuac acucaacuat t 21

<210> 627
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 627
augggagauu guuagcuuat t 21

<210> 628
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 628
acaucagcuc ugagccuuat t 21

<210> 629
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 629
cgugauugac acuggacaut t 21

<210> 630
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 630
gaagcggccu aggacagaat t 21

<210> 631
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 631
ugacuucggu gcuacuuaat t 21

<210> 632
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 632
caucaagaag gauggguuat t 21

<210> 633
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 633
aauuugaccu ggcaaccaat t 21

<210> 634
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 634
ccuuucccau ccuaaucuat t 21

<210> 635
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 635
agggcuacag acuggagaat t 21

<210> 636
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 636
gaaugacauc aaauuucaat t 21

<210> 637
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 637
cagauauugg uguccuuaat t 21

<210> 638
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 638
cgugaacaua ucuuucaaat t 21

<210> 639
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 639
cagaucauau agaaguaaat t 21

<210> 640
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 640
cacguugaug ugaagauaat t 21

<210> 641
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 641
cgaugcuaau ggaaagucat t 21

<210> 642
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 642
ggaaggcgug aguacaauut t 21

<210> 643
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 643
gcgugaguac aauuaguaut t 21

<210> 644
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 644
acguugaugu gaagauaaat t 21

<210> 645
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 645
cgugaguaca auuaguauat t 21

<210> 646
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 646
gcaacauauu caagugacat t 21

<210> 647
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 647
ggagauuguu agcuuaggat t 21

<210> 648
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 648
ggauacgaac caugaagaut t 21

<210> 649
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 649
cauccuaauc uacaaaggat t 21

<210> 650
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 650
ggagauaacg ugaacauaut t 21

<210> 651
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 651
ggucguuacc agagauuuat t 21

<210> 652
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 652
acguggaguu cauguguaat t 21

<210> 653
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 653
guugauaaau cugaguauat t 21

<210> 654
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 654
gccacacucu gcaccgcuat t 21

<210> 655
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 655
gagcgagggu caguuugaat t 21

<210> 656
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 656
ccaaccucua acugcagaat t 21

<210> 657
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 657
guggcuuauu aauuccgaut t 21

<210> 658
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 658
cgcaggaugg ucccuuguat t 21

<210> 659
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 659
caggguugcc cgccaacaat t 21

<210> 660
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 660
gggaggcauc aguugcuaut t 21

<210> 661
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 661
ccgucagcug uaacccucat t 21

<210> 662
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 662
gggacauuca ccacaucgat t 21

<210> 663
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 663
agaagugcau acaccgagat t 21

<210> 664
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 664
gucggacgca acagagaaat t 21

<210> 665
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 665
acaccugcau uguggagaat t 21

<210> 666
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 666
gcaagauugg cccagacaat t 21

<210> 667
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 667
gaggcauuau uugaccggat t 21

<210> 668
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 668
ugccaauggc ggacucaaat t 21

<210> 669
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 669
cagacugguc uuaggcaaat t 21

<210> 670
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 670
gaucuugaag acugcuggat t 21

<210> 671
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 671
ggcggguaac ucuaucggat t 21

<210> 672
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 672
cuguggugcc cucugacaat t 21

<210> 673
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 673
ucguggagua ugccuccaat t 21

<210> 674
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 674
cguccggucg ggaccgagat t 21

<210> 675
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 675
ccaaaugccu gguaccagat t 21

<210> 676
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 676
aggcuaucgg gcuggacaat t 21

<210> 677
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 677
cgcacaucca guggcuaaat t 21

<210> 678
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 678
cacagaauug gaggcuacat t 21

<210> 679
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 679
gcuucgagcc acgauugaat t 21

<210> 680
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 680
guggaguauc cauggagaut t 21

<210> 681
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 681
cacacugcgc ugguugaaat t 21

<210> 682
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 682
cccgacaccc ggagcucuat t 21

<210> 683
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 683
gagauuuacc caucgguaat t 21

<210> 684
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 684
gggucguuac cagagauuut t 21

<210> 685
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 685
ggaggcauca guugcuauat t 21

<210> 686
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 686
agcgaggguc aguuugaaat t 21

<210> 687
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 687
aguugauaaa ucugaguaut t 21

<210> 688
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 688
agagauuuac ccaucgguat t 21

<210> 689
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 689
gcaggauggu cccuuguaut t 21

<210> 690
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 690
aaguugauaa aucugaguat t 21

<210> 691
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 691
caagaagugc auacaccgat t 21

<210> 692
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 692
uguaugucau cguggaguat t 21

<210> 693
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 693
aguggcuuau uaauuccgat t 21

<210> 694
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 694
gcaucauaau ggacucugut t 21

<210> 695
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 695
aguuaauacc accgacaaat t 21

<210> 696
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 696
ggagcaucau aauggacuct t 21

<210> 697
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 697
uggcuuauua auuccgauat t 21

<210> 698
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 698
aggcauuauu ugaccggaut t 21

<210> 699
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 699
agucggacgc aacagagaat t 21

<210> 700
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 700
cacgggacau ucaccacaut t 21

<210> 701
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 701
ggcagauguu ccuaauaaat t 21

<210> 702
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 702
ggugcuucag uuagaucaat t 21

<210> 703
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 703
ggcuuaccau ccaaacaaut t 21

<210> 704
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 704
cccacuaacu ggcuaauuat t 21

<210> 705
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 705
gcaccuccau ggaaacgaat t 21

<210> 706
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 706
cgaaucugac auuagaugat t 21

<210> 707
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 707
cugagacacu caacaaguat t 21

<210> 708
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 708
ggaguucuug gcacgucaut t 21

<210> 709
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 709
gcuaugaggu ccugggaaat t 21

<210> 710
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 710
cgaugaagga auaucucuut t 21

<210> 711
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 711
cacaggagca ucuccucaat t 21

<210> 712
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 712
ccagaucuau gccacaagat t 21

<210> 713
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 713
ggcucuggac aggcacuaut t 21

<210> 714
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 714
ggcuggaugc ucucguugat t 21

<210> 715
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 715
caagauccug gcuaugcaut t 21

<210> 716
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 716
gcuguugagg uaccuccaat t 21

<210> 717
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 717
agaauaacca acacccugat t 21

<210> 718
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 718
caugucaaau auuacagaut t 21

<210> 719
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 719
aaguggaacg agacaagcat t 21

<210> 720
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 720
gucucuucca accucugaat t 21

<210> 721
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 721
cgccaggcuu accauccaat t 21

<210> 722
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 722
guugaacguc acaucuuuat t 21

<210> 723
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 723
ggccggugcu ucaguuagat t 21

<210> 724
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 724
gcaccaucau ucccguugat t 21

<210> 725
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 725
aggcuuacca uccaaacaat t 21

<210> 726
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 726
gccaggcuua ccauccaaat t 21

<210> 727
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 727
gugcuucagu uagaucaaat t 21

<210> 728
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 728
caccaucauu cccguugaat t 21

<210> 729
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 729
ccuccaugga aacgaagcat t 21

<210> 730
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 730
agaggguuug gaagccagat t 21

<210> 731
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 731
cuaacuggcu aauuagcaut t 21

<210> 732
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 732
caucgaugaa ggaauaucut t 21

<210> 733
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 733
aggcagaugu uccuaauaat t 21

<210> 734
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 734
ccacuaacug gcuaauuagt t 21

<210> 735
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 735
cggugcuuca guuagaucat t 21

<210> 736
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 736
gcuuaccauc caaacaauut t 21

<210> 737
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 737
ccgccaggcu uaccauccat t 21

<210> 738
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 738
ugcauggccu ggucagcaat t 21

<210> 739
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 739
gaggguuugg aagccagaut t 21

<210> 740
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 740
ucaguuagau caaaccauut t 21

<210> 741
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 741
gccuuugcac cuccauggat t 21

<210> 742
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 742
ggaaacgaag caccaucaut t 21

<210> 743
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 743
caggcuuacc auccaaacat t 21

<210> 744
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 744
cagaucuaug ccacaagaat t 21

<210> 745
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 745
ggaugcucuc guugacccut t 21

<210> 746
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 746
uguugugauc aucgccuaut t 21

<210> 747
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 747
ugagacacuc aacaaguaut t 21

<210> 748
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 748
gaaacgaagc accaucauut t 21

<210> 749
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 749
gcagauguuc cuaauaaagt t 21

<210> 750
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 750
gucaucgugu uaccuccuat t 21

<210> 751
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 751
ccacuaaauu gacacuuaat t 21

<210> 752
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 752
ggaauugacc cacaagaaat t 21

<210> 753
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 753
gcuuauucac aagacccaat t 21

<210> 754
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 754
cuauguucua agaagugaat t 21

<210> 755
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 755
ggaccgucua cucauccaat t 21

<210> 756
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 756
aggugaagau cuuaguaaut t 21

<210> 757
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 757
ccaaggcuga uuaaaccaat t 21

<210> 758
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 758
gcagauaaac aguagugaut t 21

<210> 759
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 759
ggcggaugcu guuacggaut t 21

<210> 760
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 760
caagauucua gcuauacaut t 21

<210> 761
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 761
gggccaugcg ggucaucuut t 21

<210> 762
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 762
ccuacaugag guacugagat t 21

<210> 763
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 763
gaagcgcuac uuggucaaat t 21

<210> 764
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 764
gugauaugua ccuaacgaat t 21

<210> 765
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 765
agaggaauga aguacucaut t 21

<210> 766
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 766
agcucugacu accacccaat t 21

<210> 767
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 767
cccuugcaug guuuagaaat t 21

<210> 768
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 768
acauagaauu aacacaugat t 21

<210> 769
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 769
guaccgcaau gugacuuaat t 21

<210> 770
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 770
ggacaugggc aacaauacat t 21

<210> 771
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 771
cuccaauaac agcaggucat t 21

<210> 772
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 772
gaaccaccug ccuauauuut t 21

<210> 773
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 773
gaaguuucau cgucaaggut t 21

<210> 774
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 774
acacggacga accuugaaat t 21

<210> 775
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 775
aggauuuaag uuuaccucat t 21

<210> 776
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 776
acgccuucau uggccagaat t 21

<210> 777
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 777
cacuaaauug acacuuaaat t 21

<210> 778
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 778
cauggcacuc uauguucuat t 21

<210> 779
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 779
ggugaagauc uuaguaauut t 21

<210> 780
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 780
gucuacucau ccaauguuat t 21

<210> 781
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 781
ggcacucuau guucuaagat t 21

<210> 782
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 782
gcaaugugac uuaaugccat t 21

<210> 783
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 783
gcugauuaaa ccaaggcuat t 21

<210> 784
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 784
aggaauugac ccacaagaat t 21

<210> 785
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 785
cagauaaaca guagugauat t 21

<210> 786
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 786
gaaguauccu ucagccugat t 21

<210> 787
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 787
cagacauaga auuaacacat t 21

<210> 788
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 788
gaggacaugg gcaacaauat t 21

<210> 789
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 789
uauaggaauu gacccacaat t 21

<210> 790
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 790
gaauugaccc acaagaaaut t 21

<210> 791
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 791
gguggccacu ccaauaacat t 21

<210> 792
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 792
gagugaacaa auuuacagat t 21

<210> 793
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 793
agugauaguu guaccgcaat t 21

<210> 794
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 794
cgaaggaccg ucuacucaut t 21

<210> 795
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 795
gugaagaucu uaguaauuat t 21

<210> 796
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 796
caucgucaag guuguuucat t 21

<210> 797
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 797
gcuauacaug gcuugaucat t 21

<210> 798
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 798
gaagaucuua guaauuacat t 21

<210> 799
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 799
cgcuacuugg ucaaauucat t 21

<210> 800
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 800
auauguaccu aacgaaguat t 21

<210> 801
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 801
gaggaagacu guuacuacat t 21

<210> 802
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 802
guugcuagau uaucguccat t 21

<210> 803
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 803
gauggccaau ucugccauat t 21

<210> 804
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 804
cccuguccuc caggugaaat t 21

<210> 805
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 805
aguguuaaug cccaagugat t 21

<210> 806
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 806
ccaagugcaa agaggaagut t 21

<210> 807
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 807
aucaaggaau gcacacucat t 21

<210> 808
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 808
gugcccugcc aagaagggat t 21

<210> 809
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 809
agcuagggac ugcacaguct t 21

<210> 810
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 810
ggaaggccug caucaugaut t 21

<210> 811
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 811
cuacaguuga gacucagaat t 21

<210> 812
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 812
uacgucuguu gcuagauuat t 21

<210> 813
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 813
agacuguuac uacaguugat t 21

<210> 814
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 814
gacuguuacu acaguugagt t 21

<210> 815
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 815
gguucuuacg ucuguugcut t 21

<210> 816
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 816
acuacaguug agacucagat t 21

<210> 817
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 817
guccuccagg ugaaaggaat t 21

<210> 818
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 818
uugcuagauu aucguccaat t 21

<210> 819
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 819
ggaagacugu uacuacagut t 21

<210> 820
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 820
uggaaggccu gcaucaugat t 21

<210> 821
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 821
uccaagggau uggaauugat t 21

<210> 822
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 822
ggaaagcuag ggacugcact t 21

<210> 823
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 823
guugagacuc agaacuuggt t 21

<210> 824
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 824
cgucuguugc uagauuauct t 21

<210> 825
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 825
auggccaauu cugccauaat t 21

<210> 826
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 826
aguugagacu cagaacuugt t 21

<210> 827
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 827
gaaagcuagg gacugcacat t 21

<210> 828
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 828
ugacaucaac uccaagggat t 21

<210> 829
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 829
ugauggccaa uucugccaut t 21

<210> 830
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 830
gccugcauca ugauggccat t 21

<210> 831
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 831
guguuaaugc ccaagugact t 21

<210> 832
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 832
ggccaauucu gccauaagct t 21

<210> 833
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 833
gucuguugcu agauuaucgt t 21

<210> 834
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 834
acuguuacua caguugagat t 21

<210> 835
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 835
cuuacgucug uugcuagaut t 21

<210> 836
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 836
uguuaaugcc caagugacut t 21

<210> 837
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 837
caauucugcc auaagcccut t 21

<210> 838
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 838
uuacuacagu ugagacucat t 21

<210> 839
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 839
acaguugaga cucagaacut t 21

<210> 840
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 840
ugcuagauua ucguccaaat t 21

<210> 841
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 841
caagggauug gaauugaggt t 21

<210> 842
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 842
augauggcca auucugccat t 21

<210> 843
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 843
aggaagacug uuacuacagt t 21

<210> 844
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 844
ucuuacgucu guugcuagat t 21

<210> 845
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 845
ucuguugcua gauuaucgut t 21

<210> 846
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 846
uguuacuaca guugagacut t 21

<210> 847
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 847
auucugccau aagcccugut t 21

<210> 848
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 848
uuacgucugu ugcuagauut t 21

<210> 849
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 849
uggccaauuc ugccauaagt t 21

<210> 850
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 850
gaaccagacu gcgugcccut t 21

<210> 851
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 851
gggugucaua ggugacaaat t 21

<210> 852
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 852
gaccaggcuu gcucuauaat t 21

<210> 853
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 853
ggaagauacc acaaucagat t 21

<210> 854
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 854
gcauaauugu ccugaaauat t 21

<210> 855
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 855
ggaggaaaua cuacauuaat t 21

<210> 856
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 856
cgcagguaac gaugggaaat t 21

<210> 857
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 857
ggaugaucca acugaacuat t 21

<210> 858
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 858
gcuuaguguc agaaggcaat t 21

<210> 859
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 859
gaggcggcac acccuauaat t 21

<210> 860
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 860
ccuauauuuc agauggaaat t 21

<210> 861
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 861
gacugaagcu ggugcgcaat t 21

<210> 862
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 862
acccugauuu cuacaucaat t 21

<210> 863
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 863
gguguucuau ugcugagaat t 21

<210> 864
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 864
cgaccuauaa gaagccuuat t 21

<210> 865
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 865
gcggcgaaug gaucuuugat t 21

<210> 866
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 866
cggagcacua ccucaucaat t 21

<210> 867
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 867
agcggaugag cgucauaaat t 21

<210> 868
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 868
ccaacguguc cuacaaauat t 21

<210> 869
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 869
cgugaaccuc ggcaggguat t 21

<210> 870
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 870
guuugagugu gcucagauat t 21

<210> 871
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 871
gaauugaccu guacaaagat t 21

<210> 872
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 872
cgauaccucu caagucaaat t 21

<210> 873
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 873
aauucgucca gaaacacaat t 21

<210> 874
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 874
gugaggaaug gaagcucuat t 21

<210> 875
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 875
gcagcgagag ccaagugaat t 21

<210> 876
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 876
cauagauauc ggccggguat t 21

<210> 877
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 877
ggccagucgg aauugagaat t 21

<210> 878
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 878
aaucaacuuu acuguaauat t 21

<210> 879
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 879
cggaauacgc cuguguuaat t 21

<210> 880
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 880
gggcguacag agcacauuut t 21

<210> 881
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 881
cggacaagca uuucaacuat t 21

<210> 882
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 882
cggcgugcuc uggagccaat t 21

<210> 883
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 883
gaguugaggu gucagagaat t 21

<210> 884
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 884
guuugaucug agcuccuuat t 21

<210> 885
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 885
cgaucugacu gaauguucat t 21

<210> 886
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 886
aacggagucu cguacuauat t 21

<210> 887
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 887
cggacacuuc ucuauucaut t 21

<210> 888
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 888
ccaccuuuac ugugcuuaut t 21

<210> 889
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 889
ggaacgccua agcuguuaat t 21

<210> 890
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 890
gguaacgaug ggaaaggaat t 21

<210> 891
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 891
cccugauuuc uacaucaaut t 21

<210> 892
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 892
cguggaggaa auacuacaut t 21

<210> 893
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 893
gaccuauaag aagccuuaat t 21

<210> 894
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 894
ggagcacuac cucaucaaut t 21

<210> 895
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 895
ggagguucau ccuauauuut t 21

<210> 896
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 896
agcggagguu cauccuauat t 21

<210> 897
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 897
guguccuaca aauacucaat t 21

<210> 898
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 898
guuccaacgu guccuacaat t 21

<210> 899
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 899
ggcuugcucu auaagggaut t 21

<210> 900
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 900
ccaccaggau cacguuugat t 21

<210> 901
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 901
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 902
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 902
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 903
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 903
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 904
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 904
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 905
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 905
ucgaaguacu cagcguaag 19

<210> 906
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 906
cuuacgcuga guacuucga 19

<210> 907
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 907
ucgaaguacu cagcguaag 19

<210> 908
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 908
cuuacgcuga guacuucga 19

<210> 909
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 909
uugagguuug aaaucgaccc t 21

<210> 910
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 910
ggucgauuuc aaaccucaat t 21

<210> 911
<211> 23
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 911
uaauuuguuc cugucuuccd adg 23

<210> 912
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 912
ggaagacagg aacaaauuat t 21

<210> 913
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 913
acgugacacg uucggagaat t 21

<210> 914
<211> 21
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 914
uucuccgaac gugucacgut t 21

<210> 915
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 915
uugagguuug aaaucgacc 19

<210> 916
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 916
ggucgauuuc aaaccucaa 19

<210> 917
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 917
uaauuuguuc cugucuucc 19

<210> 918
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 918
ggaagacagg aacaaauua 19

<210> 919
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 919
acgugacacg uucggagaa 19

<210> 920
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 920
uucuccgaac gugucacgu 19

<210> 921
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 921
uugagguuug aaaucgacc 19

<210> 922
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 922
ggucgauuuc aaaccucaa 19

<210> 923
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 923
uaauuuguuc cugucuucc 19

<210> 924
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 924
ggaagacagg aacaaauua 19

<210> 925
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 925
uucuucuuua auuaacacc 19

<210> 926
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 926
gguguuaauu aaagaagaa 19

<210> 927
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 927
ucugaguuug uaaauaucg 19

<210> 928
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 928
cgauauuuac aaacucaga 19

<210> 929
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 929
acgugacacg uucggagaa 19

<210> 930
<211> 19
<212> DNA
<213> homo sapiens

<400> 930
uucuccgaac gugucacgt 19