



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0087635
 (43) 공개일자 2013년08월06일

- | | |
|---|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>C12N 15/113</i> (2010.01) <i>C12N 15/11</i> (2006.01)
<i>A61K 48/00</i> (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7019632(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년05월02일
심사청구일자 2013년07월24일
(62) 원출원 특허 10-2008-7029546
원출원일자(국제) 2007년05월02일
심사청구일자 2011년10월10일
(85) 번역문제출일자 2013년07월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/003867
(87) 국제공개번호 WO 2007/128477
국제공개일자 2007년11월15일
(30) 우선권주장
0608838.9 2006년05월04일 영국(GB) | (71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
나트, 프랑수아, 장-샤를르
프랑스 에프-68220 에생 뤼 데 로리오 13
(74) 대리인
위혜숙, 양영준 |
|---|--|

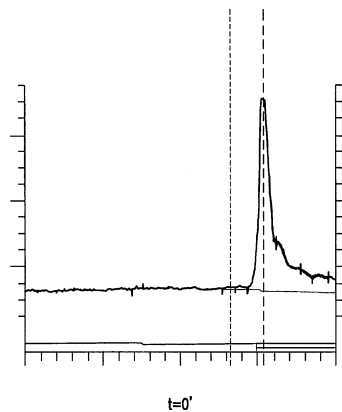
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **경구 투여용 짧은 간섭 리보핵산 (s i R N A)**

(57) 요약

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).

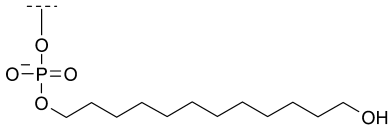
대표도 - 도1a



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, 각각의 가닥이 뉴클레오티드 18개인 siRNA.

청구항 5

제1항에 있어서, 각각의 가닥이 뉴클레오티드 19개인 siRNA.

청구항 6

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

청구항 7

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

청구항 8

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

청구항 9

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

청구항 10

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

청구항 11

제1항에 따른 siRNA 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

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

청구항 13

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 14

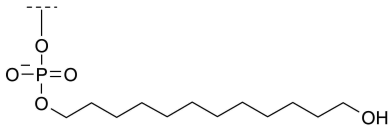
제1항에 있어서, 5' 말단 또는 3' 말단 중 하나 이상에 1개 내지 6개 뉴클레오티드의 오버행(overhang)을 포함하는 siRNA.

청구항 15

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 16

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 17

제16항에 있어서, 각각의 가닥이 뉴클레오티드 19개인 siRNA.

청구항 18

제16항에 있어서, siRNA의 한 말단이 평활-말단인 siRNA.

청구항 19

제16항에 있어서, 2개의 가닥이 뉴클레오티드 19개에 걸쳐 서로에 대해 완전히 상보적이고, siRNA가 평활-말단인 siRNA.

청구항 20

제16항에 있어서, 1개 이상의 추가 뉴클레오티드가 변형된 것인 siRNA.

명세서

배경 기술

[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 보존된 메커니즘이다¹. dsRNA는 Dicer에 의해 짧은 간섭 RNA (siRNA)로 칭해지는, 21-23 nt의 짧은 이중나선 (duplex)으로 최초로 프로세싱되었다². 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 있다³. 2001년에, Elbashir 등⁴은 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 siRNA

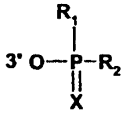
의 사용이 한정된 양의 동물 모델에서 기술되었다. 미변형 siRNA가 국소적으로 눈에 전달되고⁵, 중추 신경계에서 수막강내 또는 소내뇌로 전달되고⁶, 호흡기 바이러스의 억제를 위해 비내 전달되었다⁷. 미변형 siRNA의 정맥내 유체역학적 꼬리 정맥 주사가 또한 연구되었다. 이러한 접근법은, 주로 간으로의, 신속한 전달을 허용한다⁸. 미변형 siRNA의 전신 투여에 대해 매우 제한된 수의 연구가 보고되었다. Duxbury 등⁹은 병소 부착 키나제(Focal Adhesion Kinase)를 표적으로 하는 미변형 siRNA를 동소이식 종양 이종이식편 마우스 모델에게 정맥내 투여하였고, 종양 성장 억제 뿐만이 아니라 켈시타빈에 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 감소시켰다¹⁰. 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 포스포로티오에이트¹¹ 또는 보라노포스페이트¹², 2'-O-메틸¹³, 2'-O-알릴¹⁴, 2'-메톡시에틸 (MOE) 및 2'-데옥시플루오로뉴클레오티드¹⁵ 또는 잠금 핵산 (LNA: Locked Nucleic Acid)¹⁶이 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'-디테옥시뉴클레오티드 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.

발명의 내용

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

[0012] <화학식 I>



[0013]

[0014] 식 중,

[0015] X는 O 또는 S이고,

[0016] R₁ 및 R₂는 독립적으로 OH, NH₂, 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, NH₂, SH, 카르복실산 또는 에스테르의 군으로부터 선택된 관능기로 치환될 수 있거나, 또는

[0017] R₁ 및 R₂는 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.

[0018] 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.

[0019] 또다른 실시양태에서, siRNA는 서열 1-900으로부터 선택된 서열을 포함하는 하나 이상의 가닥을 함유한다.

[0020] 또다른 실시양태에서, siRNA는 서열 901-930으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0021] 또다른 실시양태에서, siRNA는 표준 위산 분석법에서의 안정성이 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA보다 더 높다.

[0022] 또다른 실시양태에서, siRNA는 30분 노출 후 표준 위산 분석법에서의 안정성이 50% 이상이다.

[0023] 또다른 실시양태에서, siRNA는 표준 혈청 분석법에서의 안정성이 미변형 siRNA보다 더 높다.

[0024] 또다른 실시양태에서, siRNA는 30분 노출 후 표준 혈청 분석법에서의 안정성이 50% 이상이다.

[0025] 또다른 실시양태에서, siRNA는 표준 장 세척액 분석법에서의 안정성이 미변형 siRNA보다 더 높다.

[0026] 또다른 실시양태에서, siRNA는 동일 뉴클레오티드 서열의 미변형 siRNA와 비교하여 경구 생체이용률이 증강된다.

[0027] 한 양상에서, 본 발명은 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0028] 또다른 양상에서, 본 발명은은 약제로서 사용하기 위한, 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA를 제공한다.

[0029] 또다른 양상에서, 본 발명은 혈관형성 장애 치료용 약제의 제조에 있어서 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA의 용도를 제공한다.

[0030] 또다른 양상에서, 본 발명은 시험관 내에서 혈관형성 과정을 억제하는데 있어서 상기 성질들 중 임의의 것이 하나 이상 있는 siRNA의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1a, 1b, 1c, 1d 및 1e: 미변형 siRNA pG13-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°C에서의 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.

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

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

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

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

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

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

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

도 4: 장 세척액에서의 4가지 상이한 포맷의 siRNA의 안정성. 샘플들을 5 마이크로몰 농도로 간 미세소체 내에서 37°C에서 인큐베이션하였다.

(왼쪽에서 오른쪽으로)

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

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

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

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

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

도 5: 간 미세소체에서의 4가지 상이한 포맷의 siRNA의 안정성. 샘플들을 2 마이크로몰 농도로 래트 장 세척액으로부터의 장액 내에서 37°C에서 인큐베이션하였다.

(왼쪽에서 오른쪽으로)

레인 1 : ds

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

(왼쪽에서 오른쪽으로)

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

레인 2: 야생형 siRNA 미처리

레인 3: moe o/h siRNA 미처리

레인 4: C3 siRNA 미처리

레인 5: C3-MOE siRNA 미처리

레인 6-9: t=0의 간 미세소체 내의 2-5와 동일물

레인 10-13: t=60'의 간 미세소체 내의 2-5와 동일물

레인 14-17: t=0의 상청액 S12 내의 2-5와 동일물

레인 18-21: t=60'의 상청액 S12 내의 2-5와 동일물

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

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

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

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

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.

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 μg /마우스/일의 대조군, 미변형 VEGFR2 siRNA 및 C3 변형 VEGFR2 siRNA의 결과를 나타낸다. 도 8b는 0.2, 1 및 5 μg /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.

도 9: 5 및 20 μg /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 μg /마우스의 VEGFR2 siRNA의 복강내 주사로 종양 성장의 현저한 억제가 초래된다는 것을 나타낸다.

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.

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).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 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.

[0033] 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).

[0034] 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.

[0035] 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.

[0036] 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) 파라미터 (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.

[0037] 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 점선(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.

[0038] 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.

[0039] 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.

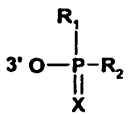
[0040] "각각의 가닥은 뉴클레오티드 49개 이하이다"라는 구절은 모든 변형 또는 비-변형 뉴클레오티드를 포함하지만 가닥의 3' 또는 5' 말단에 부가될 수 있는 임의의 화학 부분을 포함하지 않는 가닥 내의 연속적인 뉴클레오티드의 총 개수를 의미한다. 가닥 내로 삽입된 짧은 화학 부분은 계수되지 않지만, 2개의 별개의 가닥들을 연결하도록 디자인된 화학 링커는 연속적 뉴클레오티드를 생성하는 것으로 간주되지 않는다.

[0041] "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. 오버행 뉴클레오티드는 임의의 가닥의 5' 말단 또는 3' 말단 상에 있을 수 있다.

[0042] 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.

[0043] 하기의 실시예에서 사용된 한 실시양태에서, 3' 캡은 3' 탄소를 통해 3' 말단에 접합된 화학 부분이고, 화학식 I의 화합물들로부터 선택된다:

[0044] <화학식 I>



[0045]

[0046] 식 중,

[0047] X는 O 또는 S이고,

[0048] R₁ 및 R₂는 독립적으로 OH, NH₂, 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,

NH₂, SH, 카르복실산 또는 에스테르의 군으로부터 선택된 관능기로 치환될 수 있거나, 또는

- [0049] R₁ 및 R₂는 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.
- [0050] 당 부분 상에서의 변형의 예로는 2'-알콕시리보뉴클레오타이드, 2'-알콕시알콕시 리보뉴클레오타이드, 잠금 핵산 리보뉴클레오타이드 (LNA), 2'-플루오로 리보뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드가 포함된다.
- [0051] 뉴클레오타이드간 결합이 또한 변형될 수 있다. 뉴클레오타이드간 결합의 예로는 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포르아미데이트, 및 아마이드 결합이 포함된다.
- [0052] R₁은 OH일 수 있다.
- [0053] R₁ 및 R₂는 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, R₁ 및 R₂는 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, R₁ 및 R₂는 모두 OH는 아니다.
- [0054] 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.
- [0055] 알콕시의 예로는 O-Met, O-Eth, O-prop, O-but, O-pent, O-hex가 포함된다.
- [0056] 하나 이상의 변형된 또는 비-천연 리보뉴클레오타이드를 함유하는 siRNA를 포함하여 siRNA의 합성을 위한 방법은 당업자에게 주지되어 있고, 당업자가 쉽게 입수가능하다. 예를 들어, 다양한 합성 화학이 거명에 의해 본원에 포함된 PCT 특허 출원 공개공보 WO2005021749 및 WO200370918에 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.
- [0057] 본 발명은 경구 전달에 적절한 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 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.
- [0058] 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.
- [0059] 본 발명은 임의 유형의 표적 유전자 또는 뉴클레오타이드 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.
- [0060] 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.

- [0061] 본 명세서에서 사용된 "혈관형성 장애의 치료"는 신생혈관증식, 혈관생성 및/또는 혈관형성의 생리학적 및 병리학적인 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, 폐혈성 쇼크, 염증성 질환, 활액막염, 뼈 및 연골 파괴, 판누스 성장, 골증식체 형성, 골수염, 건선, 비만, 혈관증, 카포시 육종, 죽상동맥경화증 (죽상 경화판 파열 포함), 자궁내막증, 사마귀, 과도한 모발 성장, 흉터 케로이드, 알러지성 부종, 기능부진 자궁 출혈, 난포낭, 난소 과다자극, 자궁내막증, 골수염, 염증성 및 감염성 과정 (간염, 폐렴, 사구체신염), 천식, 비강 폴립, 이식, 간 재생, 백질연화증, 갑상선염, 갑상선 비대, 림프계 포증식성 장애, 혈액학적 악성종양, 혈관 기형, 및 자간전증이 포함되지만 이에 한정되지 않는, 신생혈관증식, 혈관생성 또는 혈관형성의 억제를 필요로 하는 질환, 상태 및 장애를 치료하는데 유용하다.
- [0062] 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.
- [0063] 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.
- [0064] 경구 사용을 목적으로 하는 조성물은 제약 조성물의 제작에 대한 업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있고, 이같은 조성물은 제약상 편안하고 맛있는 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 봉해 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 과립 또는 올리브 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로 또한 제시될 수 있다. 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제작에 적절한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다.
- [0065] 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.
- [0066] 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.
- [0067] 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.

[0068] 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 생체의 방법 및 분석법이 이로써 포함된다.

[0069] RNA 가닥 뉴클레오티드 서열

[0070] 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).

[0071] <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	siRNA 상보체	서열
			번호		번호
VEGFR-1	1731	UAUAAGAACUUGUAACUGTG	1	CAGUUAACAAGUUCUUAUATT	451
VEGFR-1	1021	UACGGUUUCAAGCACCUGCTG	2	GCAGGUGCUUGAAACCGUATT	452
VEGFR-1	1209	UUUAUUGCUCAGCAAGAUUGTA	3	CAAUCUUGCUGAGCAUAAATT	453
VEGFR-1	2904	UUAUCUUCUGAAAGCCGGAG	4	CCGGCUUUCAGGAAGUAATT	454
VEGFR-1	1363	UUGAGGGAUACCAUAUGCGGT	5	CGCAUAUGGUAUCCUCAATT	455
VEGFR-1	1158	UUGAUAAUUAACGAGUAGCCA	6	GCUACUCGUUAAUUAUCAATT	456
VEGFR-1	1091	UUAACCAUACAACUCCGGCG	7	CCGGAAGUUGUAUGGUUAATT	457
VEGFR-1	471	UUAGGUGACGUAACCCGGCAG	8	GCCGGGUUACGUCACCUAATT	458
VEGFR-1	2751	UUGCUCUUGAGGUAGUUGGAG	9	CCAACUACCUCAAGCAATT	459
VEGFR-1	636	UUUGUCUUAUACAAUAGCCCA	10	GGCAUUUGUAUAGACAAATT	460
VEGFR-1	1254	UUGACAAUJAGAGUGGCAGTG	11	CUGCCACUCUAAUUGUCAATT	461
VEGFR-1	2375	UUAUAAUJAGUAGGUAGUCAG	12	GACUACCUAUCAAUUAUATT	462
VEGFR-1	3536	UUGAGUAUGUAAACCCACUAT	13	AGUGGGUUUACAUACUCAATT	463
VEGFR-1	2971	UUCCAUGUGAUGGGUCCTT	14	GGAGCCCAUCACUAUGGAATT	464
VEGFR-1	1774	UCUGUUUUAACUGUCCGCAG	15	GCGGACAGUAAUACAGATT	465
VEGFR-1	3494	UUGGGAGUAGUCUUUACCAT	16	GGUAAAGACUACAUCCCAATT	466
VEGFR-1	2269	UGUUAGAGUGAUCAGCUCCAG	17	GGAGCUGAUCACUCUAACATT	467
VEGFR-1	525	UUUCCAUCAGGGAUCAAAAGTG	18	CUUUGAUCCUGAUGGAAATT	468
VEGFR-1	769	UUGAACUCUCGUGUUAAGGG	19	CUUGAACACGAGAGUUAATT	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	UUCAGCUCAGCGUGGUCGTA	23	CGACCACGUCGAGCUGGAATT	473

[0072]

VEGFR-1	1414	UGCUUCGGAUGAUUUGGTT	24	CCAUAUCAUCCGAAGCATT	474
VEGFR-1	615	UUGACUGUUGCUUCACAGGTC	25	CCUGUGAAGCAACAGUCAATT	475
VEGFR-1	3300	UCAUCCAUUUGUACUCCUGGG	26	CAGGAGUACAAAUGGAUGATT	476
VEGFR-1	2845	UGGUUUUCUUGCCUUGUUCAG	27	GGAACAAGGCAAGAAACCATT	477
VEGFR-1	2802	UUAGGCUCCAUGUGUAGUGCT	28	CACUACACAUGGAGCCUAATT	478
VEGFR-1	1564	UCUAGAGUCAGCCACAACCAA	29	GGUUGUGGCUGACUCUAGATT	479
VEGFR-1	1154	UAAUUAAACGAGUAGCCACGAG	30	CGUGGCUACUCGUUAAUUATT	480
VEGFR-1	1090	UAACCAUACAACUCCGGCGA	31	GCCGGAAGUUGUAUGGUUATT	481
VEGFR-1	1260	UUCACAUUGACAAUAGAGTG	32	CUCUAAUUGUCAUUGUGAATT	482
VEGFR-1	3530	AUGUAAACCCACUAAUUCCTG	33	GGAAAUAGUGGUUUACAUTT	483
VEGFR-1	1177	AUCCUCUUCAGUUACGUCCTT	34	GGACGUAAUGAAGAGGAUTT	484
VEGFR-1	1193	UUGUAUAAUUCUUGCAUCCT	35	GAUGCAGGGAUUUAACAATT	485
VEGFR-1	1092	UUUAAACUAACAUCUCCGGC	36	CGGAAGUUGUAUGGUUAAATT	486
VEGFR-1	627	UACAAAUGCCAUUGACUGTT	37	CAGUCAUUGGCAUUUGUATT	487
VEGFR-1	474	AUGUUAGGUGACGUAACCCGG	38	GGGUUACGUCACCUAACAUTT	488
VEGFR-1	2761	UAAGUCACGUUUGCUCUUGAG	39	CAAGAGCAAACGUGACUUATT	489
VEGFR-1	2752	UUUGCUCUUGAGGUAGUUGGA	40	CAACUACCUCAGAGCAAATT	490
VEGFR-1	3518	UUUCCUGUCAGUAUGGCAUTG	41	AUGCCAUACUGACAGGAAATT	491
VEGFR-1	1790	UACUGUAGUGCAUUGUUCUGT	42	AGAACAUGCACUACAGUATT	492
VEGFR-1	1155	AUAAUUAAACGAGUAGCCACGA	43	GUGGCUACUCGUUAAUUUATT	493
VEGFR-1	1370	UUGUAGGUUGAGGGAUACCAT	44	GGUAUCCCUCAACCUACAATT	494
VEGFR-1	2227	UUGAACAGUGAGGUUAGCUGA	45	AGCAUACCUCACUGUUAATT	495
VEGFR-1	3481	UUUACCAUCCUGUUGUACATT	46	UGUACAACAGGAUGGUAAATT	496
VEGFR-1	1261	UUUCACAUUGACAAUAGAGT	47	UCUAAUUGUCAUUGUGAAATT	497
VEGFR-1	1791	AUACUGUAGUGCAUUGUUCTG	48	GAACA AUGCACUACAGUAUTT	498
VEGFR-1	3805	UACUCUCAAGUCAUUCUUGAG	49	CAAGAUUGACUUGAGAGUATT	499
VEGFR-1	2764	AAAUAAGUCACGUUUGCUCTT	50	GAGCAAACGUGACUUAUUUTT	500
VEGFR-2	617	UAAUAGACUGGUAACUUUCAT	51	GAAAGUUACCAGUCUAUUATT	501

[0073]

VEGFR-2	2686	UAGAAGGUUGACCACAUUGAG	52	CAAUGUGGUCAACCUUCUATT	502
VEGFR-2	561	UAGCGUAUCAUGUAGCUGGGA	53	CCAGCUACAUGAUCAGCUATT	503
VEGFR-2	525	UUGCUGUCCAGGAAAUUCTG	54	GAAUUUCCUGGGACAGCAATT	504
VEGFR-2	2277	AUGAUUCCAAGUUCGUCUTT	55	AGACGAACUUGGAAAUCAUTT	505
VEGFR-2	395	UAAUGUACACGACUCCAUGTT	56	CAUGGAGUCGUGUACAUUATT	506
VEGFR-2	2410	UUCAUCUGGAUCCAUGACGAT	57	CGUCAUGGAUCCAGAUGAATT	507
VEGFR-2	2007	UGAUUCUCCAGGUUUCUGTG	58	CAGGAAACCUGGAGAAUCATT	508
VEGFR-2	1323	UAGACCGUACAUGUCAGCGTT	59	CGCUGACAUGUACGGUCUATT	509
VEGFR-2	3382	UUCUGGUGUAGUAUAAUCAGG	60	UGAUUAUACUACACCAGAATT	510
VEGFR-2	3078	UUUCGUGCCGCCAGGUCCCTG	61	GGGACCUUGCGGCACGAAATT	511
VEGFR-2	1432	UUUUUACAAGGGUAUGGGTT	62	CCCAUACCUUUGUGAAGAATT	512
VEGFR-2	1817	UCAUUUCCAAGAGUAUCCA	63	GAUACUCUUUGGAAAUUGATT	513
VEGFR-2	688	UAGUUCAAUCCAUGAGACGG	64	GUCUCAUGGAAUUGAACUATT	514
VEGFR-2	2310	AACAUGGCAAUACCCGCCGTG	65	CGGCGGUGAUUGCCAUGUUTT	515
VEGFR-2	2130	UCCUUCAAUACAUGCCUGAG	66	CAGGCAUUGUAUUGAAGGATT	516
VEGFR-2	799	UACAAGUUUCUUAUGCUGATG	67	UCAGCAUAAGAAACUUGUATT	517
VEGFR-2	3523	UGAUUUCGGAAGAACAAUGTA	68	CAUUGUUCUCCGAUAUCATT	518
VEGFR-2	1843	UGUGCUAUUAGAGAACAUGGT	69	CAUGUUCUCUAAUAGCACATT	519
VEGFR-2	2941	UUCUACAUCACUGAGGGACTT	70	GUCCUCAGUGAUGUAGAATT	520
VEGFR-2	2088	UCUUUAAACCACAUGAUCUGT	71	AGAUCAUGUGGUUUAAGATT	521
VEGFR-2	472	UCUUGCACAAAGUGACACGTT	72	CGUGUCACUUUGUGCAAGATT	522
VEGFR-2	180	UGAUUAUUGGGCCAAAGCCAG	73	GGCUUUGGCCCAAUAUCATT	523
VEGFR-2	1568	AUUUGUACAAGCUGACACAT	74	GUGUCAGCUUUGUACAAUUTT	524
VEGFR-2	3141	UAAAUAUCCCGGCCAAGCCA	75	GCUUGGCCCGGGUAUUUATT	525
VEGFR-2	3769	AACCAUACCACUGUCCGUCTG	76	GACGGACAGUGGUUUGGUUTT	526
VEGFR-2	3920	UGUCAUCGGAGUGAUUCCGG	77	GGUAUACACUCCGAUGACATT	527
VEGFR-2	1718	UCUCAACGUAGAUUCUGUCTG	78	GACAGAUUCACGUUUGAGATT	528
VEGFR-2	2919	UCCUCCACAAAUCAGAGCTG	79	GCUCUGGAUUUGUGGAGATT	529

[0074]

VEGFR-2	324	UAAAUGACCGAGGCCAAGUCA	80	ACUUGGCCUCGGUCAUUUATT	530
VEGFR-2	1050	UAACCAAGGUACUUCGCAGGG	81	CUGCGAAGUACCUUGGUUATT	531
VEGFR-2	56	UAGGCAAACCCACAGAGCGG	82	GCCUCUGUGGGUUUGCCUATT	532
VEGFR-2	2453	UGGCAUCAUAAGGCAGUCGTT	83	CGACUGCCUUUAUGAUGCCATT	533
VEGFR-2	1303	UUGAGUGUGCCGUACUGGTA	84	CCAGUACGGCACCCACUCAATT	534
VEGFR-2	1813	UUUCCAAAGAGUAUCCAAGTT	85	CUUGGAUACUCUUUGGAAATT	535
VEGFR-2	2015	UUGUCGUCUGAUUCCAGGT	86	CUGGAGAAUCAGACGACAATT	536
VEGFR-2	3088	UAAGAGGAUUAUUCGUGCCGC	87	GGCACGAAUAUCCUCUATT	537
VEGFR-2	625	UAUGUACAUAUAGACUGGTA	88	CCAGUCUAUUAUGUACAUATT	538
VEGFR-2	800	UUACAAGUUUCUUAUCUGAT	89	CAGCAUAAGAAACUUGUAATT	539
VEGFR-2	811	UAGGUCUCGGUUJACAAGUTT	90	ACUUGUAAACCGAGACCUATT	540
VEGFR-2	812	UUAGGUCUCGGUUJACAAGTT	91	CUUGUAAACCGAGACCUAATT	541
VEGFR-2	3093	UCCGAUAAGAGGAUUAUUCGT	92	GAAUAUCCUCUUAUCGGATT	542
VEGFR-2	801	UUUACAAGUUUCUUAUGCUGA	93	AGCAUAAGAAACUUGUAAATT	543
VEGFR-2	2009	UCUGAUUCUCCAGGUUUCCTG	94	GGAACCCUGGAGAAUCAGATT	544
VEGFR-2	2127	UUCAAUACAAGCCUGAGUCT	95	ACUCAGGCAUUGUAUUGAATT	545
VEGFR-2	1585	UUUGUUGACCGCUUCAUUTT	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	UAUCGGAAGAACAUGUAGTC	100	CUACAUGUUUCUCCGAUATT	550
VEGFR-3	453	UUCUGUUGACCAAGAGCGTG	101	CGCUCUUGGUCAACAGGAATT	551
VEGFR-3	2694	UUGAGCUCCGACAUCAGCGCG	102	CGCUGAUGUCGGAGCUCAATT	552
VEGFR-3	1689	UUGGAUUCGAUGGUGAAGCCG	103	GCUUCACCAUCGAAUCCAATT	553
VEGFR-3	988	UUCAUGCACAUGACCUCGGT	104	CGAGGUCAUUGUGCAUGAATT	554
VEGFR-3	4374	UUACCAAGGAUAUUCGGCGG	105	GCCGAUUAUUCUUGGUUATT	555
VEGFR-3	2142	UCUUUGUACCACAGUAGCTG	106	GCAUCGUGUGGUACAAAGATT	556
VEGFR-3	1833	UUGCAGUCGAGCAGAAGCGGG	107	CGCUUCUGCUCGACUGCAATT	557

[0075]

VEGFR-3	3903	UUCAGCUACCUGAAGCCGCTT	108	GCGGCUUCAGGUAGCUGAATT	558
VEGFR-3	3273	UACACCUUGUCGAAGAUGCTT	109	GCAUCUUCGACAAGGUGUATT	559
VEGFR-3	1107	UACCACUGGAACUCGGGCGGG	110	CGCCCGAGUUCAGUGGUATT	560
VEGFR-3	336	UAGCAGACGUAGCUGCCUGTG	111	CAGGCAGCUACGUCUGCUATT	561
VEGFR-3	2607	UUGUGGAUGCCGAAAGCGGAG	112	CCGCUUUCGGCAUCCACAATT	562
VEGFR-3	1556	UCACAGUCUUAUUCUUUCCT	113	GGAAAGAAUAAGACUGUGATT	563
VEGFR-3	108	UCCGUGAUGUUAAGGUCGGG	114	CGACCUUGAACAUCACGGATT	564
VEGFR-3	1954	AUAGUGGCCUCGUGCUCGGG	115	CGAGCACGAGGGCCACUATT	565
VEGFR-3	2100	AAGCACUGCAUCUCCAGCGAG	116	CGCUGGAGAUGCAGUGCUUTT	566
VEGFR-3	693	UCAUAGAGCUCGUUGCCUGTG	117	CAGGCAACGAGCUCUAUGATT	567
VEGFR-3	2337	AGGAUCACGAUCUCCAUGCTG	118	GCAUGGAGAUCCUGAUCCUTT	568
VEGFR-3	2054	UCAAGUUCUGCGUGAGCCGAG	119	CGGCUCACGCAGAACUUGATT	569
VEGFR-3	860	UCUGUUGGAGCGUCGUCGG	120	GAGCGACGCUCCAACAGATT	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	UGCGUGGUCACCGCCUCCAG	124	GGAGGGCGGUGACCACGCATT	574
VEGFR-3	2502	UCGUAGGACAGGUUUCGCAT	125	GCGAAUACCUGUCCUACGATT	575
VEGFR-3	925	AUACGAGCCAGGUCGUGCTG	126	GCACGACCUGGGCUCGUAUTT	576
VEGFR-3	426	UUGUUGAUGAAUGGCUCUCA	127	AGCAGCCAUCAUCAACAATT	577
VEGFR-3	3189	UAGAUGUCCGGGCAAGGCCA	128	GCCUUGCCCGGGACAUCUATT	578
VEGFR-3	2274	UUGACGCAGCCUUGGGUCTG	129	GACCCAAGGGCUGCGUCAATT	579
VEGFR-3	2196	UUCUGGUUGGAGUCCGCAAG	130	UGGCGGACUCCAACCAGAATT	580
VEGFR-3	2019	UGCACCGACAGGUACUUCUTG	131	AGAAGUACCUGUCGGUGCATT	581
VEGFR-3	360	AUGCGUGCCUUGAUGUACUTG	132	AGUACAUCAAGGCACGCAUTT	582
VEGFR-3	1755	UACUUGUAGCUGUCGGCUJGG	133	AAGCCGACAGCUACAAGUATT	583
VEGFR-3	3037	UUCCAUGGUCAGCGGGCUCAG	134	GAGCCCGCUGACCAUGGAATT	584

[0076]

VEGFR-3	1018	UUUGAGCCACUCGACGCUGAT	135	CAGCGUCGAGUGGCCUCAAATT	585
VEGFR-3	1684	UUCGAUGGUAAGCCGUCGGG	136	CGACGGCUUCACCAUCGAATT	586
VEGFR-3	4373	UACCAAGGAAUAAUCGGCGGG	137	CGCCGAUUUUCCUUGGUATT	587
VEGFR-3	987	UCAUGCACAAUGACCUCGGTG	138	CCGAGGUCAUUGUGCAUGATT	588
VEGFR-3	3267	UUGUCGAAGAUCCUUCAGGG	139	CUGAAAGCAUCUUCGACAATT	589
VEGFR-3	4387	UGUAUUACUCAUAUUACCAAG	140	UGGUAUUAGAGUAAUACATT	590
VEGFR-3	3883	UUCUUGUCUAUGCCUGCUCTC	141	GAGCAGGCAUAGACAAGAATT	591
VEGFR-3	4376	UAUUACCAAGGAAUAAUCGGC	142	CGAUUAAUCCUUGGUAUUATT	592
VEGFR-3	2140	UUUGUACCACACGAUGCUGGG	143	CAGCAUCGUGUGUACAAATT	593
VEGFR-3	978	AUGACCUCGGUGCUCUCCCGA	144	GGGAGAGCACCGAGGUCAUTT	594
VEGFR-3	2427	UUGAUUCUCGCGUGGGCCGGC	145	CGGCCACCGCAGACAUCAATT	595
VEGFR-3	1109	UGUACCACUGGAACUCGGGCG	146	CCCGAGUCCAGUGGUACATT	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	CUGGAUGUCAAGAGCUCGTT	150	CGAGCUCUAUGACAUCAGTT	600
Tie-2 (TEK)	1223	UAAGCUUACAACUCGGCCCGT	151	GGGCCAGAUUGUAAGCUUATT	601
Tie-2 (TEK)	2350	UAUCUUCACAUAACGUGCTG	152	GCACGUUGAUGUGAAGAUATT	602
Tie-2 (TEK)	706	UAUGUUCACGUUAUCUCCCTT	153	GGGAGUAACGUGAACAUATT	603
Tie-2 (TEK)	3561	UUUAAGGACACCAUAUCUGG	154	AGAUUUGGUGUCCUUAATT	604
Tie-2 (TEK)	2763	UGAAUUUUGAUGUCAUCCAG	155	GGAAUGACAUAUUUUCATT	605
Tie-2 (TEK)	174	UUGUUACAAGUAGAGGCAA	156	GCCUCUAACUUGUAAACAATT	606
Tie-2 (TEK)	1183	UUCAUUGCACUGCAGACCCTT	157	GGGUCUGCAGUGCAAUGAATT	607
Tie-2 (TEK)	805	UAGAAUAUCAGGUACUUCATG	158	UGAAGUACCUGAUUUUCUATT	608
Tie-2 (TEK)	2601	UUCAAUUGCAAUAUGAUCAGA	159	UGAUCAUUUUGCAAUUGAATT	609
Tie-2 (TEK)	2277	UAGCCAUCCAAUAUUGUCCAA	160	GGACAUAUUUGGAUGGUUATT	610
Tie-2 (TEK)	1366	UACUUCUAUAUGAUCUGGCAA	161	GCCAGAUCAUAUAGAAGUATT	611
Tie-2 (TEK)	32	UUUGGUUAUCAGCAGGGCUGGG	162	CAGCCUGCUGAUACCAAATT	612

[0077]

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	AUAGCAUUAACAUAAGGTA	166	CCUUUUGUUGAAUGCUAUTT	616
Tie-2 (TEK)	209	UUUGUGACUJUCCAUUAGCAT	167	GCUAAUGGAAAGUCACAAATT	617
Tie-2 (TEK)	4223	UAAAUGAAACGGGACUGGCTG	168	GCCAGUCCCGUUUCAUUUATT	618
Tie-2 (TEK)	3961	UACUAAUUGUACUCACGCCTT	169	GGCGUGAGUACAAUUAGUATT	619
Tie-2 (TEK)	1771	UUGAAUUGUUGCCAAGCCTC	170	GGCUUGGCAACAUUUAATT	620
Tie-2 (TEK)	3909	UUUUGCAUAUGAAACCACAA	171	GUGGUUUCUAUUGCAUAATT	621
Tie-2 (TEK)	3606	UAAAGCGUGGUUUCACGUAG	172	ACGUGAAUACCACGCUUATT	622
Tie-2 (TEK)	477	AUUUAGGCUUCAAGUCCCTT	173	GGGACUUUGAAGCCUUAUUTT	623
Tie-2 (TEK)	3421	UUCUGCACAGUCAUCCCGCA	174	CGGGAUGACUUGUGCAGAATT	624
Tie-2 (TEK)	2730	UAAAUUGUAGGAUCUGGGUTG	175	ACCCAGAUCUACAUAUUUATT	625
Tie-2 (TEK)	1800	UAGUUGAGUGUAACAUCUCA	176	AGAUUGUACACUCAACUATT	626
Tie-2 (TEK)	3385	UAAGCUAACAUCUCCAUAG	177	AUGGGAGAUUGUUGCUUATT	627
Tie-2 (TEK)	1692	UAAGGCUCAGAGCUGAUGUTG	178	ACAUCAGCUCUGAGCCUATT	628
Tie-2 (TEK)	1657	AUGUCCAGUGUCAUACGTT	179	CGUGAUUGACACUGGACAUTT	629
Tie-2 (TEK)	3665	UUCUGUCCUAGGCCGCUUCTT	180	GAAGCGCCUAGGACAGAATT	630
Tie-2 (TEK)	2091	UUUAGUAGCACCGAAGUCAAG	181	UGACUUCGGUGCUACUUAATT	631
Tie-2 (TEK)	2827	UAACCCAUCCUUCUUGAUGCG	182	CAUCAAGAAGGAUGGGUUATT	632
Tie-2 (TEK)	1979	UUGGUUGCCAGGUCAAUUTA	183	AAUUUGACCGGCAACCAATT	633
Tie-2 (TEK)	67	UAGAUUAGGAUGGAAAGGCT	184	CCUUUCCAUCCUAAUCUATT	634
Tie-2 (TEK)	3459	UUCUCCAGUCUGUAGCCUGG	185	AGGGCUACAGACUGGAGAATT	635
Tie-2 (TEK)	2764	UUGAAAUUUGAUGUCAUCCA	186	GAAUGACAUCAAAUUUCAATT	636
Tie-2 (TEK)	3560	UUUAGGACACCAUAUCUGGG	187	CAGAUUUGGUGUCCUUAATT	637
Tie-2 (TEK)	715	UUUGAAAGAUUGUUCACGTT	188	CGUGAACAUUUCUUCAAATT	638
Tie-2 (TEK)	1368	UUUACUUCUUAUUGAUCUGGC	189	CAGAUCAUAUAGAAGUAAATT	639
Tie-2 (TEK)	2351	UUUUCUUCACAUCAACGUGCT	190	CACGUUGAUGUGAAGUAATT	640

[0078]

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	UUUUAUCUUCACAUCAACGUGC	194	ACGUUGAUGUGAAGAUAAATT	644
Tie-2 (TEK)	3963	UAUACUAAUUGUACUCACGCC	195	CGUGAGUACAAUUAGUAUATT	645
Tie-2 (TEK)	1777	UGUCACUUGAAUUGUUGCCA	196	GCAACAUUUCAAGUGACATT	646
Tie-2 (TEK)	3388	UCCUAAAGCUAACAUCUCCCA	197	GGAGAUUGUUGCUUAGGATT	647
Tie-2 (TEK)	636	AUCUUAUGGUUCGUUUCCTG	198	GGAUACGAACCAUGAAGATT	648
Tie-2 (TEK)	74	UCCUUUGUAGAUUAGGUGGG	199	CAUCCUAAUCUACAAAGGATT	649
Tie-2 (TEK)	707	AUAUGUUCACGUUUAUCUCCT	200	GGAGAUACGUGAACAUUATT	650
bFGFR	3814	UAAUCUCUGGUACGACCCT	201	GGUCGUUACCAGAGAUUUATT	651
bFGFR	1478	UUACACAUGAACUCCACGUTG	202	ACGUGGAGUUCAUGUGUAATT	652
bFGFR	3773	UAUACUCAGAUUUUAACAATT	203	GUUGAUAAAUCUGAGUAUATT	653
bFGFR	715	UAGCGGUGCAGAGUGUGCTG	204	GCCACACUCUGCACCGCUATT	654
bFGFR	575	UUCAAACUGACCCUCGUCGG	205	GAGCGAGGGUCAGUUUGAATT	655
bFGFR	646	UUCUGCAGUUAGAGGUUGGTG	206	CCAACCUCUACUCGAGAATT	656
bFGFR	3625	AUCGGAAUUAUAAGCCACTG	207	GUGGCUUUAUUAUUCGUAUTT	657
bFGFR	2318	UACAAGGGACCAUCCUGCGTG	208	CGCAGGAUGGUCCUUGUATT	658
bFGFR	1439	UUGUUGGCGGGCAACCCUGCT	209	CAGGGUUGCCCGCCAACAATT	659
bFGFR	3860	AUAGCAACUGAUGCCUCCAG	210	GGGAGGCAUCAGUUGCUAUTT	660
bFGFR	3163	UGAGGGUUAACAGCUGACGGTG	211	CCGUCAGCUGUAACCCUCATT	661
bFGFR	2600	UCGAUGUGGUGAAUGUCCCGT	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	GCAAGAUUGGCCAGACAATT	666
bFGFR	2671	UCCGGUCAAAUUAUGCCUCGG	217	GAGGCAUUAUUGACCGGATT	667
bFGFR	3105	UUUGAGUCCGCCAUUGGCAAG	218	UGCCAUGGCGGACUCAATT	668

[0079]

bFGFR	2091	UUUGCCUAAGACCAGUCUGTC	219	CAGACUGGUCUUAGGCAAATT	669
bFGFR	1590	UCCAGCAGUCUUAAGAUCTG	220	GAUCUUGAAGACUGCUGGATT	670
bFGFR	1689	UCCGAUAGAGUUACCCGCCAA	221	GGCGGGUAAACUCUAUCGGATT	671
bFGFR	1319	UUGUCAGAGGGCACCACAGAG	222	CUGUGGUGCCUCUGACAATT	672
bFGFR	2342	UUGGAGGCAUACUCCACGATG	223	UCGUGGAGUAUGCCUCAATT	673
bFGFR	107	UCUCGGUCCCGACCGACGTG	224	CGUCCGGUCGGGACCAGATT	674
bFGFR	3662	UCUGGUACCAGGCAUUUGGTC	225	CCAAAUGCCUGGUACCAGATT	675
bFGFR	2150	UUGUCCAGCCCAGUAGCCUCT	226	AGGCUAUCGGGUCUGGACAATT	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	UAGAGCUCGGGUGUCGGGAA	232	CCCGACCCCGGAGCUCUATT	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	AUACUCAGAUUUUAUCAACUTT	237	AGUUGAUAAAUCUGAGUAUTT	687
bFGFR	3824	UACCGAUGGGUAAAUCUCUGG	238	AGAGAUUUACCCAUCGGUATT	688
bFGFR	2319	AUACAAGGGACCAUCCUGCGT	239	GCAGGAUGGUCCUUGUAUTT	689
bFGFR	3771	UACUCAGAUUUUAUCAACUUTG	240	AAGUUGAUAAAUCUGAGUAUTT	690
bFGFR	2511	UCGGUGUAUGCACUUCUUGGA	241	CAAGAAGUGCAUACACCGATT	691
bFGFR	2333	UACUCCACGAUGACAUACAAG	242	UGUAUGUCAUCGUGGAGUAUTT	692
bFGFR	3624	UCGGAAUUAUAAGCCACUGG	243	AGUGGCUUAUUAUCCGATT	693
bFGFR	1304	ACAGAGUCCAUUAUGAUGCTC	244	GCAUCAUAAUGGACUCUGUTT	694
bFGFR	1608	UUUGUCGGUGGUUAUAACUCC	245	AGUUAUUAACACCGACAATT	695
bFGFR	1301	GAGUCCAUUAUGAUGCUCCAG	246	GGAGCAUCAUAAUGGACUCTT	696
bFGFR	3626	UAUCGGAAUUAUAAGCCACT	247	UGGCUUAUUAUCCGAUATT	697
bFGFR	2672	AUCCGGUCAAAUAUGCCUCG	248	AGGCAUUAUUUGACCGGAUTT	698
bFGFR	2213	UUCUCUGUUGCGUCCGACUTC	249	AGUCGGACGCAACAGAGAATT	699

[0080]

bFGFR	2597	AUGUGGUAAUGUCCCGUGCG	250	CACGGGACAUUCACCACAUTT	700
IL8RA	1971	UUUAAUAGGAACAUCUGCCTG	251	GGCAGAUUUCUAAUAAATT	701
IL8RA	75	UUGAUCUAACUGAAGCACCGG	252	GGUGCUUCAGUUAGAUAATT	702
IL8RA	645	AUUGUUUGGAUGGUAAGCCTG	253	GGCUUACCAUCCAAACAATT	703
IL8RA	1431	UAAUUAGCCAGUUAGUGGTT	254	CCCACUAACUGGCUAAUUAATT	704
IL8RA	1378	UUCGUUUCCAUGGAGGUGCAA	255	GCACCUCCAUGGAAACGAATT	705
IL8RA	1470	UCAUCUAAUGUCAGAUUCGGG	256	CGAAUCUGACAUAUAGAUATT	706
IL8RA	218	UACUUGUUGAGUGUCUCAGTT	257	CUGAGACACUCAACAAGUATT	707
IL8RA	1101	AUGACGUGCCAAGAACUCCTT	258	GGAGUUCUUGGCACGUCAUTT	708
IL8RA	677	UUUCCAGGACCUCUAJAGCAA	259	GCUAUGAGGUCCUGGAAATT	709
IL8RA	1178	AAGAGAUUUCCUUCUUCGAT	260	CGAUGAAGGAAUAUCUCUUTT	710
IL8RA	1543	UUGAGGAGAUUCUCCUGUGAG	261	CACAGGAGCAUCUCCUAATT	711
IL8RA	1783	UCUUGUGGCAUAGAUCUGGCT	262	CCAGAUCUAUGCCACAAGATT	712
IL8RA	1249	AUAGUGCCUGUCCAGGCCAG	263	GGCUCUGGACAGGCACUAUTT	713
IL8RA	1520	UCAACGAGAGCAUCCAGCCCT	264	GGCUGGAUGCUCUCGUUGATT	714
IL8RA	1068	AUGCAUAGCCAGGAUCUUGAG	265	CAAGAUCUGGCUAUGCAUTT	715
IL8RA	1347	UUGGAGGUACCUCAACAGCTC	266	GCUUUGAGGUACCUCAATT	716
IL8RA	1208	UCAGGGUGUUGGUUAUUCUTT	267	AGAAUAACCAACCCUGATT	717
IL8RA	117	AUCUGUAAUUAUUGACAUGC	268	CAUGUCAAAUUAUACAGUATT	718
IL8RA	1862	UGCUCUGUCUCGUCCACUUGG	269	AAGUGAACGAGACAAGCATT	719
IL8RA	1153	UUCAGAGGUUGGAAGAGACAT	270	GUCUCUCCAACCUCUGAATT	720
IL8RA	640	UUGGAUGGUUAGCCUGGCGGA	271	CGCCAGGCUUACCAUCCAATT	721
IL8RA	1411	UAAAGAUUGAGCGUUAACGG	272	GUUGAACGUCACAUCUUUATT	722
IL8RA	71	UCUAACUGAAGCACCGGCCAG	273	GGCCGGUGCUUCAGUUAGATT	723
IL8RA	1397	UCAACGGGAUUGAUGGUGCTT	274	GCACCAUCAUCCCGUUGATT	724
IL8RA	644	UUGUUUGGAUGGUUAGCCUGG	275	AGGCUUACCAUCCAACAATT	725
IL8RA	641	UUUGGAUGGUUAGCCUGGCGG	276	GCCAGGCUUACCAUCCAATT	726
IL8RA	76	UUUGAUCUAACUGAAGCACCG	277	GUGCUUCAGUUAGAUAATT	727
IL8RA	1398	UUCAACGGGAUUGAUGGUGCT	278	CACCAUCAUCCCGUUGAATT	728
IL8RA	1381	UGCUCUGUUCCAUGGAGGTG	279	CCUCCAUGGAAACGAAGCATT	729
IL8RA	1769	UCUGGCUUCCAACCCUCUTT	280	AGAGGGUUUGGAGCCAGATT	730
IL8RA	1435	AUGCUAUUUAGCCAGUUAGTG	281	CUAACUGGCUAAUUAAGCAUTT	731
IL8RA	1175	AGAUAUCCUUCUUCGAUGGT	282	CAUCGAUGAAGGAAUUCUTT	732
IL8RA	1970	UUUUUAGGAACAUCUGCCUGC	283	AGGAGAUUUCCUAAUUAATT	733
IL8RA	1432	CUAAUUAGCCAGUUAGUGGTT	284	CCACUAACUGGCUAAUUAATT	734
IL8RA	74	UGAUCUAACUGAAGCACCGGC	285	CGGUGCUUCAGUUAGAUAATT	735

[0081]

IL8RA	646	AAUUGUUUGGAUGGUAAGCCT	286	GCUUACCAUCCAACAUAUTT	736
IL8RA	639	UGGAUGGUAAGCCUGGCGGAA	287	CCGCCAGGCUUACCAUCCATT	737
IL8RA	1082	UUGCUGACCAGGCCAUGCATA	288	UGCAUGGCCUGGUCAGCAATT	738
IL8RA	1770	AUCUGGCUUCCAACCUCCTT	289	GAGGGUUUGGAAGCCAGAU TT	739
IL8RA	81	AAUGGUUUGAUCUAACUGAAG	290	UCAGUUAGAUCAAACCAU TT	740
IL8RA	1372	UCCAUGGAGGUGCAAAGGCCG	291	GCCUUUGCACCUCUUGGATT	741
IL8RA	1388	AUGAUGGUGCUUCGUUCCAT	292	GGAAACGAAGCACC AUCAUTT	742
IL8RA	643	UGUUUGGAUGGUAAGCCUGGC	293	CAGGCUUACCAUCCAACATT	743
IL8RA	1784	UUCUUGUGGCAUAGAUCUGGC	294	CAGAUUAUGCCACAAGAATT	744
IL8RA	1524	AGGGUCAACGAGAGCAUCCAG	295	GGAUGCUCUGGUUGACCCUTT	745
IL8RA	237	AUAGGCGAUGAUCACAACATA	296	UGUUGUGAUCUAGCCUAUTT	746
IL8RA	219	AUACUUGUUGAGUGUCUCAGT	297	UGAGACACUCAACAAGUAUTT	747
IL8RA	1389	AAUGAUGGUGCUUCGUUCCA	298	GAAACGAAGCACC AUCAUUTT	748
IL8RA	1972	CUUUAUUAGGAACAUCUGCCT	299	GCAGAUUUCCUAAUAAAGTT	749
IL8RA	1115	UAGGAGGUAAACACGAUGACGT	300	GUCAUCGUGUUAUCCUCCUATT	750
IL8RB	2648	UUAAGUGUCAAUUAGUGGCA	301	CCACUAAAUUGACACUUAATT	751
IL8RB	2184	UUUCUUGUGGGUCAAUUCCTA	302	GGAAUUGACCACAAGAAATT	752
IL8RB	2250	UUGGGUCUUGUGAAUAAGCTG	303	GCUUAUUCACAAGACCCAATT	753
IL8RB	1746	UUCACUUCUUAAGAACAUAGAG	304	CUAUGUUCUAAGAAGUGAATT	754
IL8RB	960	UUGGAUGAGUAGACGGUCCTT	305	GGACCGUCUACUCAUCCAATT	755
IL8RB	454	AUUACUAAGAUCUUCACCU TT	306	AGGUGAAGAUUUAGUAAUTT	756
IL8RB	2750	UUGGUUUAAUCAGCCUUGGTG	307	CCAAGCGUGAUUAAACCAATT	757
IL8RB	2604	AUCACUACUGUUUAUCUGCAG	308	GCAGAUAAACAGUAGUGAU TT	758
IL8RB	1026	AUCCGUAAACAGCAUCCGCCAG	309	GGCGGAUGCUUUAUGGGAUTT	759
IL8RB	1384	AUGUAUAGCUAGAAUCUUGAG	310	CAAGAUUCUAGCUAUACAUTT	760
IL8RB	1149	AAGAUGACCCGCAUGGCCCGG	311	GGGCCAUGCGGGUCAUCUUTT	761
IL8RB	2464	UCUCAGUACCUAUGUAGGTG	312	CCUACAUGAGGUACUGAGATT	762
IL8RB	877	UUUGACCAAGUAGCGCUUCTG	313	GAAGCGCUACUUGGUCAAATT	763
IL8RB	2324	UUCGUUAGGUACAUAUCACAT	314	GUGAUUUGUACCUAACGAATT	764
IL8RB	2360	AUGAGUACUUAUCCUCUUTT	315	AGAGGAAUGAAGUACUCAUTT	765
IL8RB	265	UUGGGUGGUAGUCAGAGCUGT	316	AGCUCUGACUACCACCCAATT	766
IL8RB	1642	UUUCUAAACCAUGCAAGGGAA	317	CCCUUGCAUGGUUUAGAAATT	767
IL8RB	2146	UCAUGUGUUAUUCUAUGUCT	318	ACAUAGAAUUAACACAUGATT	768
IL8RB	2627	UUAAGUCACAUUGCGGUACAA	319	GUACCGCAAUGGACUUAATT	769
IL8RB	1000	UGUAUUGUUGCCCAUGUCCTC	320	GGACAUGGGCAACAAUACATT	770
IL8RB	315	UGACCUGCUGUUAUUGGAGTG	321	CUCCAAUAAACAGCAGGUCATT	771
IL8RB	2774	AAAUUAJAGGCAGGUGGUUCTA	322	GAACCACCGCCUAUUUUTT	772

[0082]

IL8RB	219	ACCUUGACGAUGAAACUUCTG	323	GAAGUUUCAUCGUAAGGUTT	773
IL8RB	2389	UUUCAAGGUUCGUCGGUGUTG	324	ACACGGACGAACCUUGAAATT	774
IL8RB	385	UGAGGUAAACUUAAUCCUGA	325	AGGAUUUAAGUUUACCUCATT	775
IL8RB	1347	UUCUGGCCAAUGAAGGCGUAG	326	ACGCCUJCAUUGGCCAGAATT	776
IL8RB	2649	UUUAAGUGUCAAUUAGUGGC	327	CACUAAAUUGACACUUAATT	777
IL8RB	1737	UAGAACAUGAGUGCCAUGGG	328	CAUGGCACUCUAUGUUCUATT	778
IL8RB	455	AAUUAACUAGAUCUUCACCTT	329	GGUGAAGAUUUAGUAAUUTT	779
IL8RB	965	UAACAUGGAUGAGUAGACGG	330	GUCUACUCUCCAUGUUUATT	780
IL8RB	1740	UCUJAGAACAUAGAGUGCCAT	331	GGCACUCUAUGUUCUAGATT	781
IL8RB	2632	UGGCAUUAAGUCACAUUGCGG	332	GCAAUGUGACUUAUUGCCATT	782
IL8RB	2755	UAGCCUUGGUUUAAUCAGCCT	333	GCUGAUUAAACCAAGGCUATT	783
IL8RB	2183	UUCUUGUGGGUCAAUUCCUAT	334	AGGAUUUGACCCACAAGAATT	784
IL8RB	2605	UAUCACUACUGUUUAUCUGCA	335	CAGAUAAACAGUAGUGAUATT	785
IL8RB	2340	UCAGGCUGAAGGAUACUUCGT	336	GAAGUAUCCUUCAGCCUGATT	786
IL8RB	2143	UGUGUUAUUCUAGUCUGAA	337	CAGACAUAGAAUUAACACATT	787
IL8RB	998	UAUUGUUGCCCAUGUCCUCAT	338	GAGGACAUUGGGCAACAUAATT	788
IL8RB	2180	UUGUGGGUCAAUUCCUUAUAG	339	UAUAGGAUUUGACCCACAATT	789
IL8RB	2185	AUUUCUUGUGGGUCAAUUCCT	340	GAAUUGACCCACAAGAAUUTT	790
IL8RB	307	UGUUAUUGGAGUGGCCACCGA	341	GGUGGCCACUCCAUAUACATT	791
IL8RB	2481	UCUGUAAAUUUGUUCACUUCT	342	GAGUGAACAAAUUUACAGATT	792
IL8RB	2617	UUGCGGUACAACUAUCACUAC	343	AGUGAUAGUUGUACCGCAATT	793
IL8RB	956	AUGAGUAGACGGUCCUUCGGA	344	CGAAGGACCGUCUACUCAUTT	794
IL8RB	456	UAAUUACUAAAGAUUCUACCT	345	GUGAAGAUUUUAGUAAUUAATT	795
IL8RB	226	UGAACAACCUUGACGAUGAA	346	CAUCGUCAAGGUUUGUUCATT	796
IL8RB	1394	UGAUCAAGCCAUGUAUAGCTA	347	GCUAUACAUGGCUUGAUCAATT	797
IL8RB	458	UGUAAUUACUAAAGAUUCUAC	348	GAAGAUCUUAAGUAAUUAACATT	798
IL8RB	881	UGAAUUUGACCAAGUAGCGCT	349	CGCUACUUGGUCAAAUUCATT	799
IL8RB	2327	UACUUCGUUAGGUACAUAUCA	350	AUAUGUACCUAACGAAGUATT	800
Fas	109	UGUAGUAACAGUCUUCUCAA	351	GAGGAAGACUGUUACUACATT	801
Fas	41	UGGACGAUAAUCUAGCAACAG	352	GUUGCUAGAUUAUCGUCCATT	802
Fas	161	UAUGGCAGAAUUGGCCAUCAT	353	GAUGGCCAAUUCUGCCAUAATT	803
Fas	182	UUUCACCUGGAGGACAGGGCT	354	CCCUGUCCUCCAGGUGAAATT	804
Fas	62	UCACUUGGGCAUUAACACUTT	355	AGUGUUAUUGCCCAAGUGATT	805
Fas	377	ACUUCUCUUUGCACUUGGTG	356	CCAAGUGCAAAGAGGAAGUTT	806
Fas	349	UGAGUGUGCAUUCUUGAUGA	357	AUCAAGGAAUGCACACUCATT	807
Fas	245	UCCCUUCUUGGCAGGGCACGC	358	GUGCCUUGCCAAGAAGGGATT	808
Fas	205	GACUGUGCAGUCCUAGCUTT	359	AGCUAGGGACUGCACAGUCTT	809

[0083]

Fas	145	AUCAUGAUGCAGGCCUCCAA	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	AGCAACAGACGUAAAGAACAG	365	GGUUCUUACGUCUGUUGCUTT	815
Fas	122	UCUGAGUCUCAACUGUAGUAA	366	ACUACAGUUGAGACUCAGATT	816
Fas	186	UUCUUUACCCUGGAGGACAG	367	GUCCUCCAGGUGAAAGGAATT	817
Fas	42	UUGGACGAUAAUCUAGCAACA	368	UUGCUAGAUUUCGUCCAATT	818
Fas	111	ACUGUAGUAACAGUCUUCCTC	369	GGAAGACUGUUACUACAGUTT	819
Fas	144	UCAUGAUGCAGGCCUCCAAAG	370	UGGAAGGCCUGCAUCAUGATT	820
Fas	92	UCAAUUCCAAUCCCUUGGAGT	371	UCCAAGGGAUUGGAAUUGATT	821
Fas	201	GUGCAGUCCUAGCUUUCCTT	372	GGAAAGCUAGGGACUGCACTT	822
Fas	128	CCAAGUUCUGAGUCUCAACTG	373	GUUGAGACUCAGAACUUGGTT	823
Fas	36	GAUAAUCUAGCAACAGACGTA	374	CGUCUGUUGCUAGAUUUCTT	824
Fas	162	UUAUGGCAGAAUUGGCCAUCA	375	AUGGCCAAUUCUGCCAUAATT	825
Fas	127	CAAGUUCUGAGUCUCAACUGT	376	AGUUGAGACUCAGAACUUGTT	826
Fas	202	UGUGCAGUCCUAGCUUUCCT	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	GUGUUAUUGCCCAAGUGACTT	831
Fas	164	GCUUAUGGCAGAAUUGGCCAT	382	GGCCAAUUCUGCCAUAGCTT	832
Fas	37	CGAUAAUCUAGCAACAGACGT	383	GUCUGUUGCUAGAUUUCGTT	833
Fas	116	UCUCAACUGUAGUAACAGUCT	384	ACUGUUAACUACAGUUGAGATT	834
Fas	32	AUCUAGCAACAGACGUAAGAA	385	CUUACGUCUGUUGCUAGAUUTT	835
Fas	64	AGUCACUUGGGCAUUAACACT	386	UGUUAUUGCCCAAGUGACUTT	836
Fas	167	AGGGCUUAUGGCAGAAUUGGC	387	CAAUUCUGCCAUAGCCCUUTT	837
Fas	120	UGAGUCUCAACUGUAGUAACA	388	UUACUACAGUUGAGACUCATT	838
Fas	125	AGUUCUGAGUCUCAACUGUAG	389	ACAGUUGAGACUCAGAACUTT	839
Fas	43	UUUGGACGAUAAUCUAGCAAC	390	UGCUGAUUUCGUCCAATT	840
Fas	94	CCUCAAUUCCAAUCCCUUGGA	391	CAAGGGAUUGGAAUUGAGGTT	841
Fas	159	UGGCAGAAUUGGCCAUCAUGA	392	AUGAUGGCCAAUUCUGCCATT	842
Fas	110	CUGUAGUAACAGUCUUCUCA	393	AGGAAGACUGUUACUACAGTT	843
Fas	31	UCUAGCAACAGACGUAAGAAC	394	UCUUACGUCUGUUGCUAGATT	844
Fas	38	ACGAUAAUCUAGCAACAGACG	395	UCUGUUGCUAGAUUUCGUTT	845

[0084]

Fas	118	AGUCUCAACUGUAGUAACAGT	396	UGUUAUCUACAGUUGAGACUTT	846
Fas	169	ACAGGGCUUUAUGGCAGAAUTG	397	AUUCUGCCAUAAAGCCUGUTT	847
Fas	33	AAUCUAGCAACAGACGUAGA	398	UUACGUCUGUUGCUAGAUUTT	848
Fas	163	CUUAUGGCAGAAUUGGCCATC	399	UGGCCAAUUCUGCCAUAAGTT	849
Fas	233	AGGGCACGCAGUCUGGUUCAT	400	GAACCAGACUGCGUGCCUUTT	850
IGF2R	6340	UUUUGCACCUAUGACACCCAG	401	GGGUGUCAUAGGUGACAATT	851
IGF2R	2936	UUUAJAGAGCAAGCCUGGUCTG	402	GACCAGGCUUGCUCUAUAATT	852
IGF2R	1331	UCUGAUUGUGGUUUCUUCCTG	403	GGAAGAUACCACAUCAGATT	853
IGF2R	4491	UAUUUCAGGACAAUUAUGCCA	404	GCAUAAUUGUCCUGAAUAATT	854
IGF2R	2562	UUAUGUAGUAUUUCCUCCAC	405	GGAGGAAUACUACAUUAATT	855
IGF2R	1456	UUUCCCAUCGUUACCUUGCGGT	406	CGCAGGUAACGAUGGGAAATT	856
IGF2R	2253	UAGUUCAGUUGGAUCAUCCCA	407	GGAUGAUCCAACUGAACUATT	857
IGF2R	3570	UUGCCUUCUGACACUAAGCAA	408	GCUUAGUGUCAGAAGGCAATT	858
IGF2R	2274	UUUAJAGGGUGUGCCGCCUUCTG	409	GAGGGCCGACACCCUAUAATT	859
IGF2R	1197	UUUCCAUCUGAAAUUAAGGAT	410	CCUAUAAUUCAGAUUGGAAATT	860
IGF2R	897	UUGCGCACCGCUUCAGUCCG	411	GACUGAAGCUGGUGCGCAATT	861
IGF2R	5205	UUGAUUAGAAUUCAGGGUTG	412	ACCCUGAUUUUCUACAUCAATT	862
IGF2R	8904	UUCUCAGCAAUJAGAACCAG	413	GGUGUUCUAUUGCUGAGAATT	863
IGF2R	8604	UAAGGCUUCUUAUAGGUCGAA	414	CGACCUAAUAGAGCCUUAATT	864
IGF2R	3629	UCAAGAUCUUAUUGCCGCGG	415	GCGGCGAAUGGAUCUUUGATT	865
IGF2R	4344	UUGAUGAGGUAGUGCUCCGGG	416	CGGAGCACUACCUCAUUAATT	866
IGF2R	1419	UUUAUGACGCUCAUCCGUGA	417	AGCGGAUGAGCGUCAUAATT	867
IGF2R	7185	UAUUUGUAGGACACGUUGGAA	418	CCAACGUGUCCUACAAUAATT	868
IGF2R	4447	UACCCUGCCGAGGUUACCGGG	419	CGUGAACCUCCGCGAGGUUATT	869
IGF2R	3706	UAUCUGAGCACACUCAAACGT	420	GUUUGAGUGUGCUCAGAUATT	870
IGF2R	6422	UCUUUGUACAGGUCAAUUCTA	421	GAAUUGACCUGUACAAGATT	871
IGF2R	1306	UUUGACUUGAGAGGUUUCGCT	422	CGAUACCCUCUACAGUCAATT	872
IGF2R	6129	UUGUGUUUCUGGACGAAUUTG	423	AAUUCGUCCAGAACAATT	873
IGF2R	5105	UAGAGCUUCCAUUCCUACCGG	424	GUGAGGAAUGGAAGCUCUATT	874
IGF2R	4572	UUCACUUGGCUCUCGUGCAG	425	GCAGCGAGAGCCAAGUGAATT	875
IGF2R	5308	UACCCGCGCGAUUAUCUUGGG	426	CAUAGAUUUCGCGCGGUUATT	876
IGF2R	3153	UUCUCAAUUCCGACUGGCCTT	427	GGCCAGUCGGAUUGAGAATT	877
IGF2R	9029	UAUUACAGUAAAGUUGAUUGA	428	AAUCAACUUUACUGUAAUATT	878
IGF2R	1530	UUAAACAGGGCUAUUCCGTG	429	CGGAAUACGCCUGUUAUATT	879
IGF2R	8364	AAAUGUGCUCUGUACGCCAG	430	GGCGUACAGAGCACAUUUTT	880

[0085]

IGF2R	5400	UAGUUGAAUUGCUUGUCCGCT	431	CGGACAAGCAUUUCAUUAATT	881
IGF2R	6702	UUGGCUCCAGAGCACGCCGGG	432	CGGCGUGCUCUGGAGCCAATT	882
IGF2R	8479	UUCUCUGACACCUCAACUCCA	433	GAGUUGAGGUGUCAGAGAATT	883
IGF2R	4723	UAAGGAGCUCAGAUCAAACAG	434	GUUUGAUUCUGAGCUCUUAATT	884
IGF2R	4237	UGAACAUUCAGUCAGAUUCGAA	435	CGAUCUGACUGAAUUGUUAATT	885
IGF2R	6203	UAUAGUACGAGACUCCGUUGT	436	AACGGAGUCUCGUACUUAATT	886
IGF2R	753	AUGAAUAGAGAAGUGUCCGGA	437	CGGACACUUCUCUAUUAUATT	887
IGF2R	8554	AUAAGCACAGUAAAGGUGGTA	438	CCACCUUUAUCUGUCUUAUATT	888
IGF2R	5462	UUAACAGCUUAGGCGUUCCTA	439	GGAACGCCUAAAGCUGUUAATT	889
IGF2R	1460	UUCUUCUCCAUUCGUUACCTG	440	GGUAAACGAUGGGAAAGGAATT	890
IGF2R	5206	AUUGAUGUAGAAUUCAGGGTT	441	CCCUGAUUUCUACAUCAUUAATT	891
IGF2R	2559	AUGUAGUUAUUCUCCACGTG	442	CGUGGAGGAAUACUACAATT	892
IGF2R	8605	UUAAGGCUUCUUAUAGGUCGA	443	GACCUAAUAGAAGCCUUAATT	893
IGF2R	4345	AUUGAUGAGGUAGUGCUCCGG	444	GGAGCACUACCUCAUCAAUATT	894
IGF2R	1187	AAUAUAGGAUGAACUCCGCG	445	GGAGGUUCAUCCUAUUAUUTT	895
IGF2R	1184	UAUAGGAUGAACUCCGCUCT	446	AGCGGAGGUUCAUCCUAUUAATT	896
IGF2R	7190	UUGAGUAUUUGUAGGACACGT	447	GUGUCCUACAACUACUUAATT	897
IGF2R	7182	UUGUAGGACACGUUGGAACTT	448	GUUCCAACGUGUCCUACAATT	898
IGF2R	2941	AUCCCUUAUAGAGCAAGCCTG	449	GGCUUGCUCUAUAAAGGGAUATT	899
IGF2R	3693	UCAACGUGAUCCUGGUGGAG	450	CCACCAGGAUCACGUUUGATT	900

[0086]

[0087] RNA 가닥 뉴클레오티드에 대한 화학적 변형

[0094] <표 3>

실시예에서 사용된 siRNA의 서열 및 화학

명칭	가닥	서열 (N: RNA; dN: DNA; n: 2'-moe RNA; s: 포스포로티오에이트)	서열번호
pGI3-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
pGI3-C3-siRNA	가이드 가닥	UCG AAG UAC UCA GCG UAA G-C3	905
	상보체 가닥	CUU ACG CUG AGU ACU UCG A-C3	906
pGI3-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

[0095]

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

[0096]

[0097] <실시예>

[0098] 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.

[0099] 실시예 1

[0100] siRNA의 제조

[0101] 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°C에서 3분 동안 열-변성시키고, 37°C에서 60분 동안 어닐링(annealing)시켰다. siRNA 이중나선의 100 µM 모액을 -20°C에서 보관하였다.

[0102] 실시예 2

[0103] 혈청에서의 인큐베이션 및 IE-HPLC (LC-MS)에 의한 분석.

[0104] 표준 혈청 분석법에서, 20 µM의 각각의 siRNA 6 µl을 54 µl 혈청 또는 CSF와 혼합하고, 인큐베이터 내에서 37°C에서 가열하였다. 냉각된 혼합물 50 µl를 분석용 DNA-pac PA-100 컬럼 (Dionex) 상에 로딩하고, 1:10 아세트오닐리:완충제 (20 mM 아세트산나트륨, 1 mM 아세트산마그네슘, pH 6.5) 용액 내의 NaCl 구배 (30분 내에 0 - 0.6 M)로 분석하였다.

[0105] LC-MS 분석을 위해, 각각의 siRNA (20 µM 또는 50 µM) 100 µl를 900 µl의 무균성 소 태아 혈청 (GIBCO)과 혼합하고, 37°C에서 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.

[0106] 실시예 3

[0107] 위산에서의 인큐베이션

[0108] 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 CO₂를 사용하여 희생시킨 후, 위를 신속하게 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.

[0109] 각각의 분석법에 대해, 20 μ M의 siRNA 용액을 9× 부피의 상기 기술된 바와 같은 위산에 희석하고, 37°C에서 0분, 5분, 10분, 15분, 30분, 60분 및 120분 동안 인큐베이션하였다.

[0110] **실시예 4**

[0111] 장 세척액에서의 인큐베이션

[0112] 표준 장 세척액 분석법을 준비하기 위해, 수컷 위스타(Wistar) 래트를 금식시키고, 이소플루란으로 마취하였다. 10 ml 염수 (0.5 ml/분)에 이어서 20 ml 물 (1 ml/분)로의 소장 (십이지장, 공장, 회장)의 원위치 관류에 의해 장 세척액을 획득하였다. 수집된 배출물을 원심분리하고 (3000×g, 15분, 22°C), 상청액을 1.2- μ m 필터에 통과시키고, -20°C에서 보관하였다.

[0113] 각각의 분석법에 대해, 20 μ M siRNA 용액을 9× 부피의 장 세척액에 희석하고, 37°C에서 0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분 동안 인큐베이션하였다.

[0114] **실시예 5**

[0115] 마우스 간 미세소체에서의 인큐베이션

[0116] 표준 간 미세소체 분석법에서, siRNA의 250 μ M 용액 10 μ l에 20 mg 단백질/ml의 마우스 간 미세소체 (GEntest 452701 Charge 11) 25 μ l, 100 mM 포스페이트 완충제 (pH 7.4) 365 μ l, UDPGA 보조인자 (수 중 24 mM) 50 μ l, NADPH 50 μ l를 첨가하였다. t=0분 및 t= 60분에 동결에 의해 인큐베이션을 켜칭(quenching)시켰다.

[0117] **실시예 6**

[0118] 래트 S12 상청액에서의 인큐베이션

[0119] 표준 래트 S12 상청액 분석법을 위해, siRNA의 250 μ M 용액 10 μ l를 29.9 mg 단백질/ml의 래트 간 S12 17 μ l, 100 mM 포스페이트 완충제 (pH 7.4) 373 μ l, UDPGA 보조인자 (수 중 24 mM) 50 μ l, NADPH 50 μ l에 첨가하였다. t=0분 및 t= 60분에 동결에 의해 인큐베이션을 켜칭시켰다.

[0120] **실시예 7**

[0121] 마우스 혈청에서의 인큐베이션

[0122] 마우스 혈청에서의 표준 인큐베이션을 위해, 20 μ M siRNA 용액을 9× 부피의 무린 혈청 (할란(Harlan) 누드 마우스)에 희석하고, 37°C에서 0분, 15분, 30분, 60분, 180분 및 360분 동안 인큐베이션하였다.

[0123] **실시예 8**

[0124] 젤 전기영동 안정성 분석법.

[0125] 인큐베이션 용액의 10 μ l 분취량을 진탕 직후에 취하여 드라이 아이스 상에서 쇼크-동결시키고, 혼합물을 37°C에서 인큐베이션하고, 분취량을 다양한 시점에 쇼크-동결시켰다. 분취량을 30 μ l (각각 15 μ l) 로딩 완충제 (Elchrom Sc, Cham, Switzerland)에서 해동시키고, SF50 젤 (Elchrom Sc, Cham, Switzerland) 상에서 120 V, 8°C에서 240분 동안 분리시켰다. 밴드들을 SYBR 골드 (Molecular Probes)로 염색하고, BIORAD ChemiDoc™ XRS 시스템으로 사진을 찍었다.

[0126] **실시예 9**

[0127] 세포 배양

[0128] 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).

[0129] **실시예 10**

[0130] FACS 분석

[0131] 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 플링한 후, PBS+10% FCS로 2회 세척하고, 10분 동안 얼음 상에서 인큐베이션한 후, RPE-접합 항-VEGFR2 Ab ($1 \mu\text{g}/10^6$ 개의 세포; Avas 12 α 1, BD Pharmingen)를 첨가하였다. RPE-표지 이소타입 IgG2 α (BD Pharmingen)를 FACS 대조군으로 사용하였다. FACS 취득물 및 분석을 FACScalibur 상에서 Cell Quest Software (Becton- Dickinson)를 사용하여 수행하였다.

[0132] 실시예 11

[0133] 동물 연구

[0134] 암컷 FVB 마우스 (6 내지 8주령)를 Charles River Laboratories (Les Oncins, France)로부터 취득하였다. 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.

[0135] 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 \times 8 mm 직경, 550 μl 부피)에 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 제조함 인간 VEGF 및 지시된 바와 같은 siRNA가 보충된 또는 보충되지 않은 0.8% 한천 (BBL® Nr. 11849, Becton Dickinson, Meylan, France) 및 20 U/ml 헤파린 (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark)을 채웠다. 채우기 절차 전에 용액을 42°C에서 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 단았다. 필요한 용량에 따라, siRNA를 "주사용 품질 등급"의 0.9% 염수 용액에 희석한 후, 동물에게 복강내로 전달하거나 (200 $\mu\text{l}/\text{용량}$), 또는 위관영양에 의해 경구 전달하였다 (100 $\mu\text{l}/\text{용량}$). 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 던넛(Dunnett) 시험을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다.

[0136] 실시예 12

[0137] B16 흑색종 이종이식 모델

[0138] 항-혈관형성 치료법에 응답성인 것으로 이전에 발견된, 동계(同系) B16/BL6 무린 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 ($1 \mu\text{l}$, 5×10^4 개/ μl)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 (mm²)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 $\mu\text{l}/\text{용량}$), 또는 위관영양에 의해 경구 전달하였다 (100 $\mu\text{l}/\text{용량}$). 제21일에 마우스를 희생시키고, 두개 림프절 전이를 칭량한 후 동결시켰다.

[0139] 이러한 결과에서, 사용된 실제 siRNA 서열 및 화학은 표 3을 참조로 결정될 수 있다.

[0140] 야생형 siRNA는 마우스 혈청에서 양쪽 3'-말단으로부터 분해된다

[0141] 뉴클레아제에 의한 올리고뉴클레오티드 분해는 주로 3'-엑소뉴클레오라이틱(exonucleolytic)이다. 방향족 또는 친지성 잔기의 도입에 의한 말단에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 변형은 이의 뉴클레오라이틱 분해를 지연시킨다¹⁷. 이러한 대사 경로가 siRNA에 대해서도 또한 우세할 것인지를 확인하기 위해, 본 발명가들은 37°C에서 미변형 siRNA (야생형 siRNA)를 마우스 혈청 내에서 3시간까지 인큐베이션하였다.

[0142] 사용된 미변형 siRNA 서열은 pG13-siRNA였다 (표 3 참조).

- [0143] t=0분, t=30분, t=180분에 혼합물을 강한 음이온 교환 HPLC로 분석하였다.
- [0144] 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.
- [0145] 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.
- [0146] **3'-변형 siRNA는 위장관에서 안정적이다**
- [0147] 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.
- [0148] 먼저, siRNA를 마우스 위산에서 2시간 동안 인큐베이션하였다 (도 3). C3 siRNA 및 C3-MOE siRNA의 경우 분해가 관찰되지 않은 반면, 야생형 siRNA의 분해가 30분 후에 관찰되었다.
- [0149] 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).
- [0150] 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.
- [0151] 마지막으로, siRNA를 37°C에서의 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.
- [0152] 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.
- [0153] **전신 전달된 3'-변형 siRNA는 생체내 성장 인자 유도 혈관형성 모델¹⁸에서 더욱 활성이다.**
- [0154] 먼저, 표적 유전자를 하향 조절하는 변형 siRNA (C3-siRNA 및 CE-MOE siRNA)의 능력을 항-VEGFR2 siRNA로 형질 감염된 MS1 세포의 VEGFR2 표면 수준을 측정함으로써 세포 내에서 점검하였다.
- [0155] 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 억제제가 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.
- [0156] 도 8a 및 8b는, 복강내 제공되었을 때, VEGFR2-C3 및 C3-MOE siRNA 모두가 1 μg /마우스/일 미만의 용량에서 활성이었음을 나타낸다.
- [0157] 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 μg /마우스의 VEGFR2-C3-MOE-siRNA의 복강내 주사로 종양 성장의 현저한 억제가 초래된다는 것을 나타낸다.
- [0158] **혈관형성 장애의 치료를 위한 siRNA의 경구 전달**
- [0159] 도 10은 경구 제공되었을 때, 20 μg /마우스/일의 용량에서, VEGFR2-C3-MOE-siRNA 1이 혈관증식 중량을 기저 수준 (예를 들어 성장 인자 유도가 없는 중량)으로 감소시켰다는 것을 나타낸다. 사용된 실제 siRNA 서열은 표 3에서 지시된다.

[0160] 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 활성이 있음을 나타낸다. 사용된 실제 siRNA 서열은 표 3을 참조로 결정될 수 있다.

[0161] 데이타는 추가적인 내부 변형이 있거나 없는 3'-말단 변형 siRNA가 경구 투여시 합리적인 용량에서 치료 효과를 나타낼 수 있다는 것을 나타낸다.

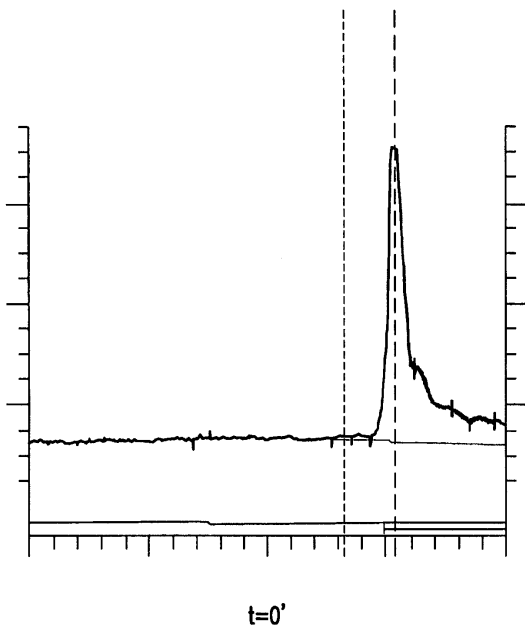
[0162] 참조문헌

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. Amarguioui 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.

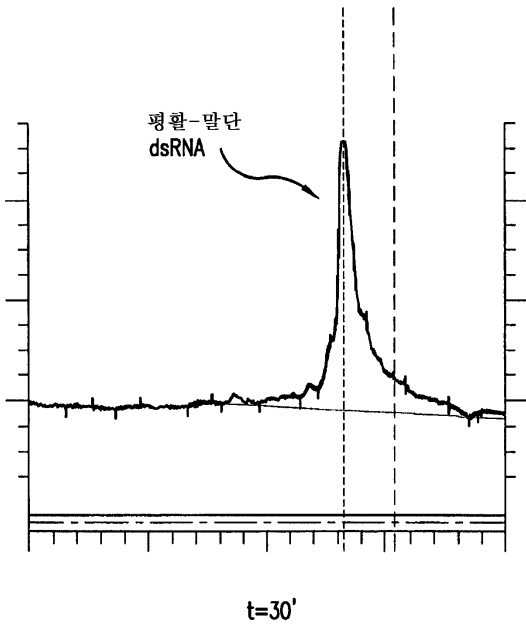
[0163]

도면

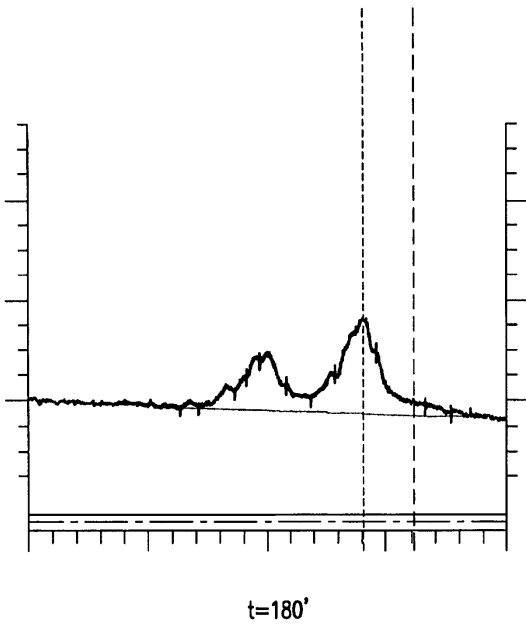
도면1a



도면1b



도면1c

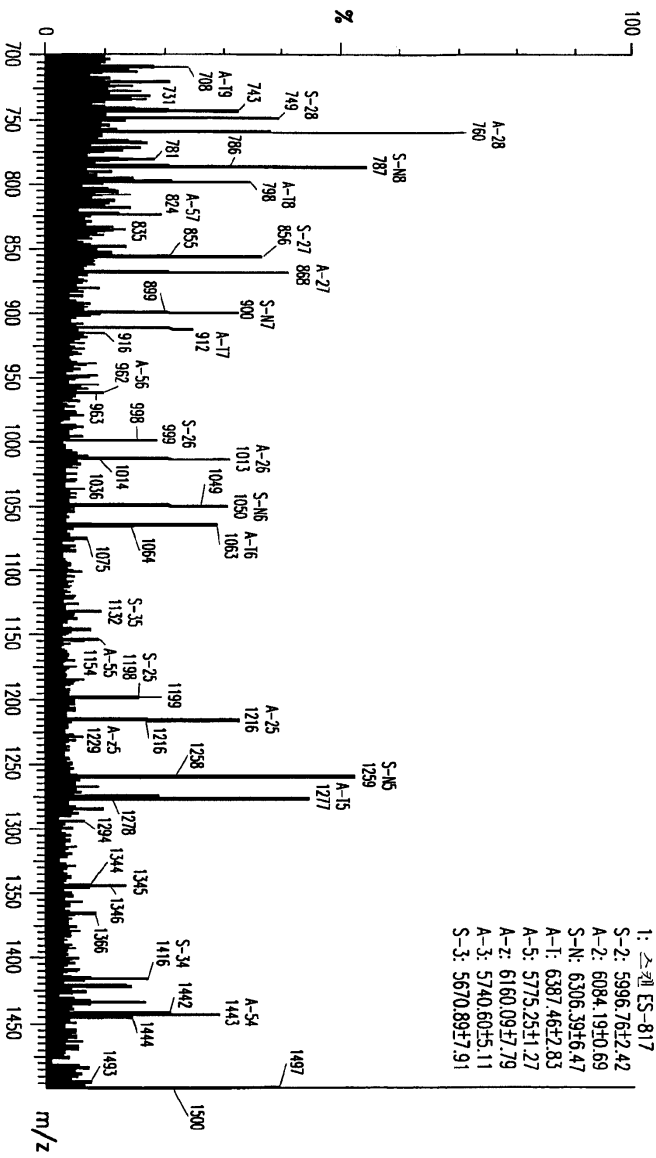


도면1d

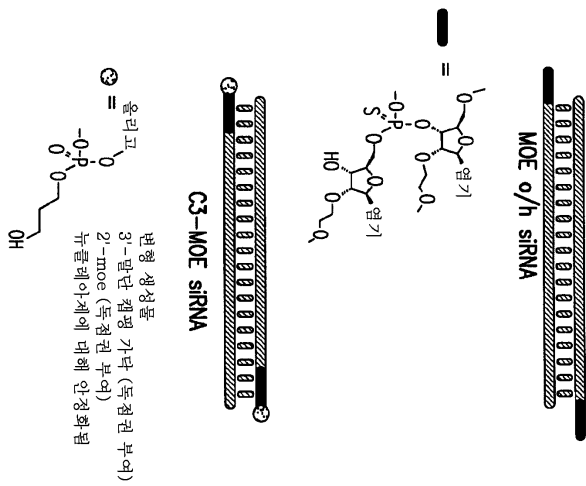
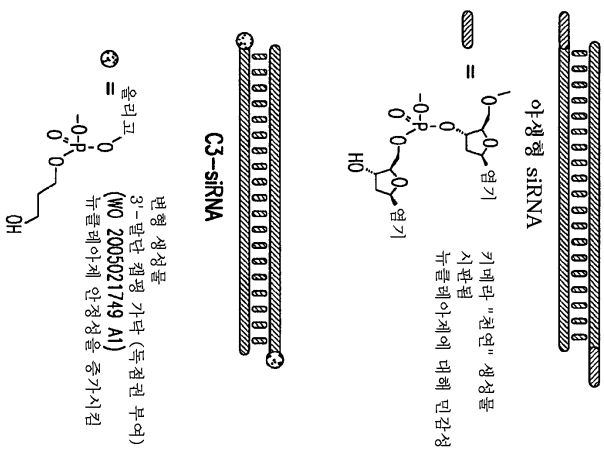
LC-MS 분석

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



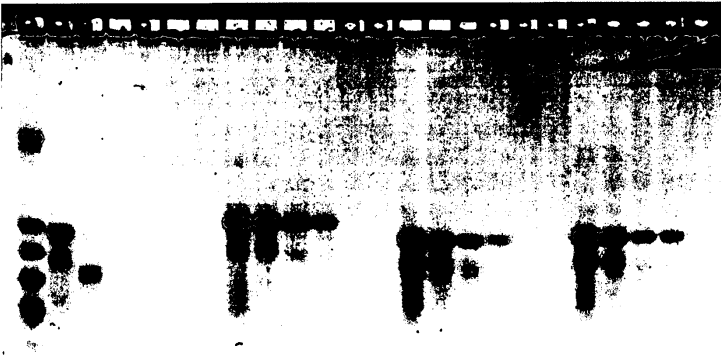
도면2



도면3



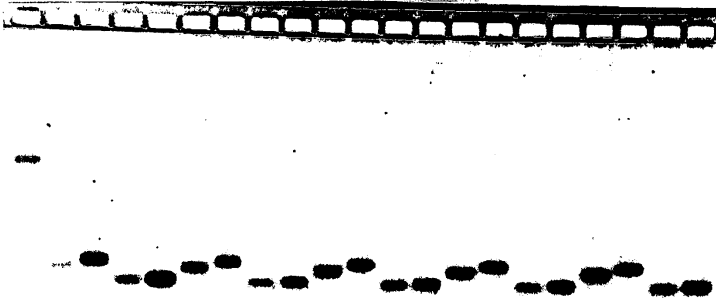
도면4



라인 #

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

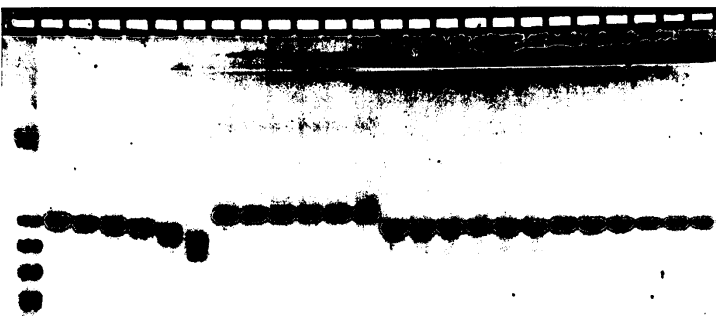
도면5



라인 #

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

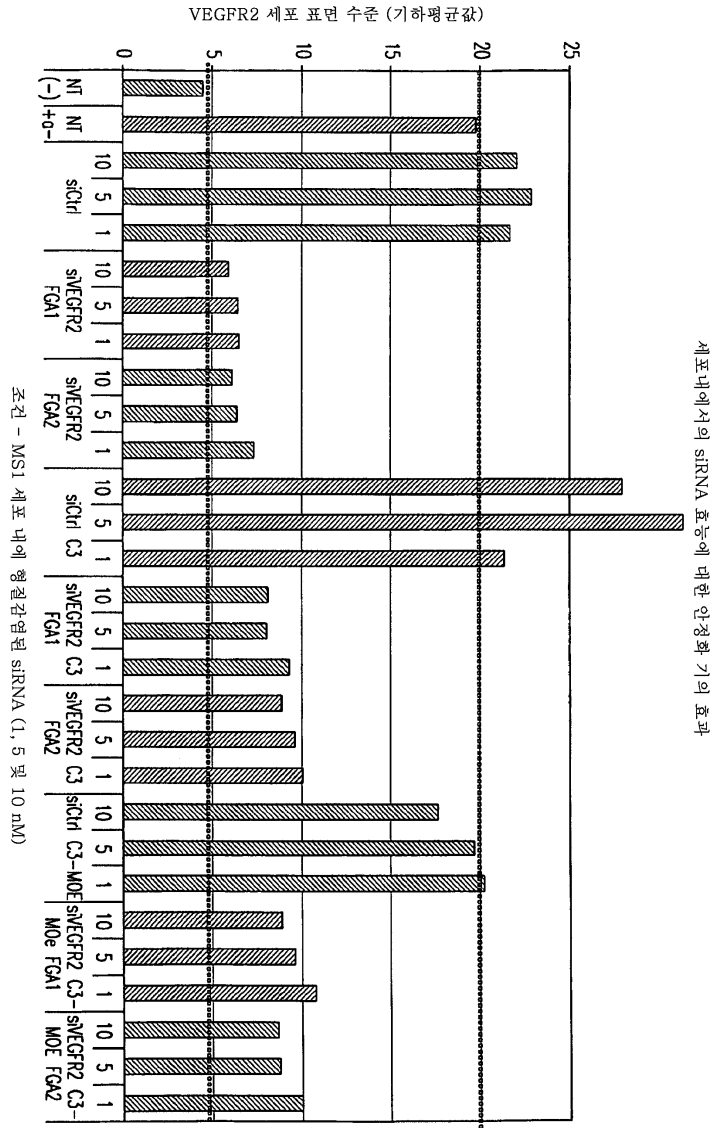
도면6



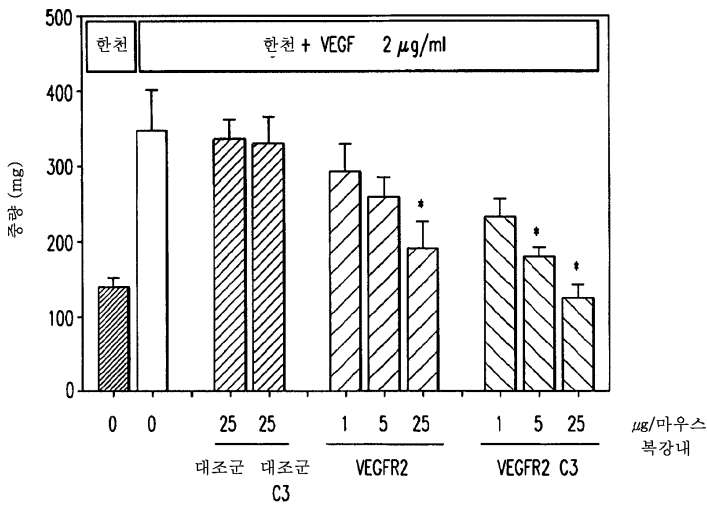
라인 #

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

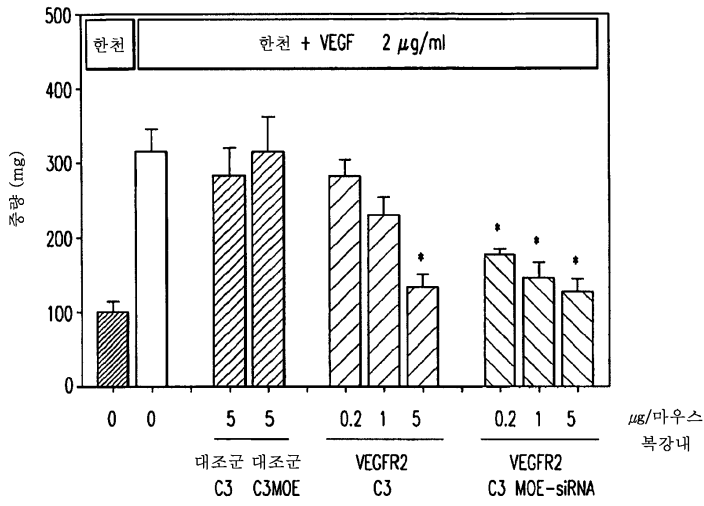
도면7



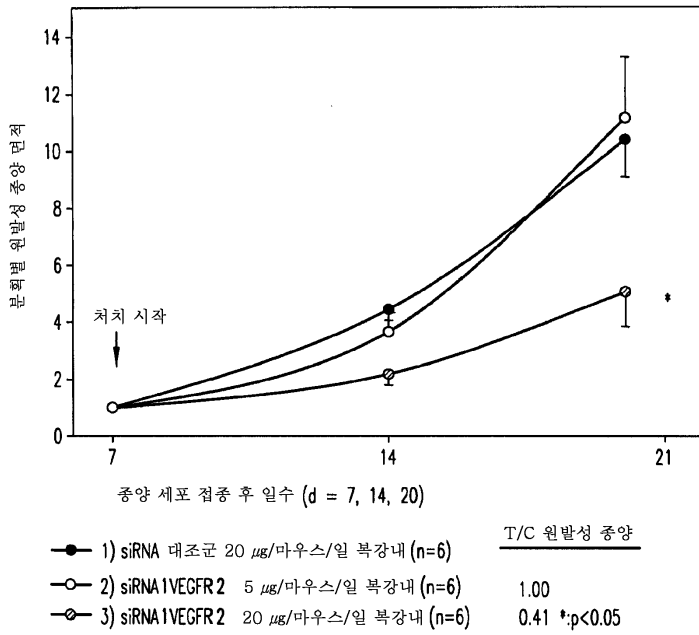
도면8a



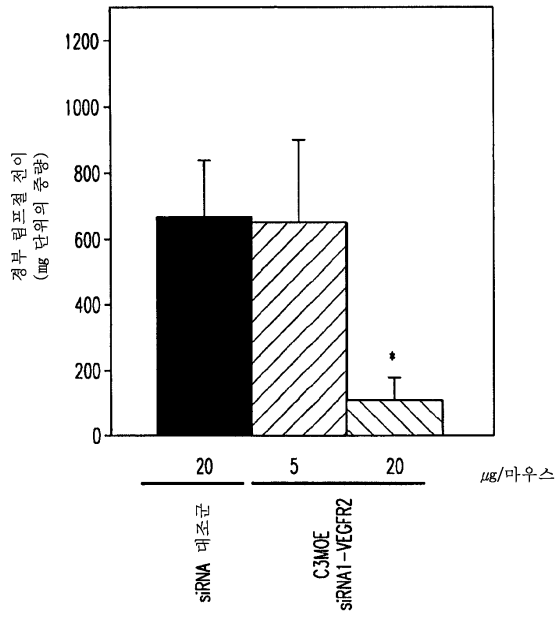
도면8b



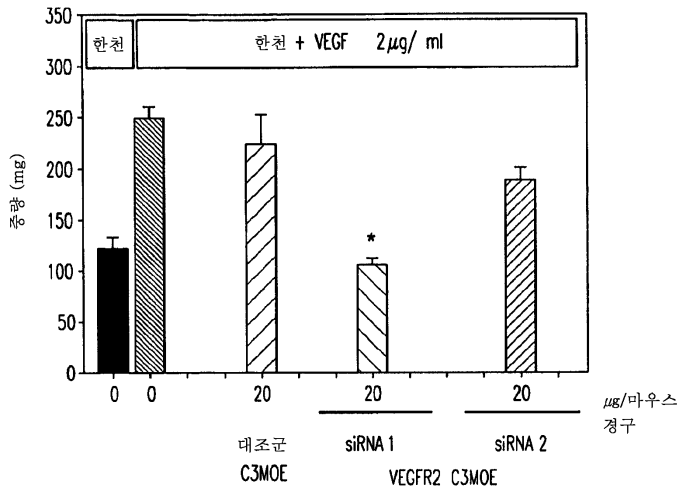
도면9a



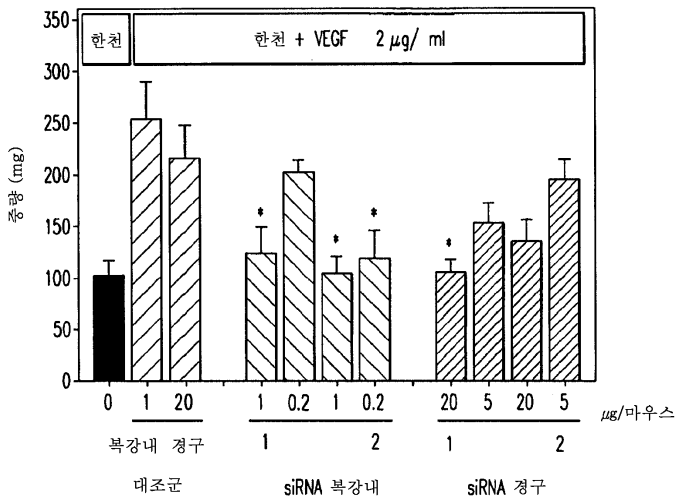
도면9b



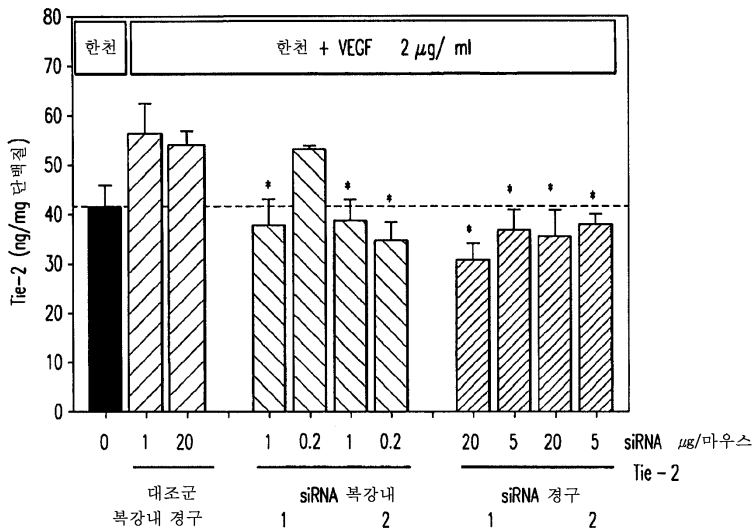
도면10



도면11a



도면11b



서열목록

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
 uacgguuua agcaccugct g 21
 <210> 3
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 3
 uuuauvcuca gcaagauugt a 21
 <210> 4
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 4
 uuauvcuccu gaaagccgga g 21
 <210> 5
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 5
 uugagggaua ccuaugcgg t 21

 <210> 6
 <211> 21

<212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 6
 uugauaaaua acgaguagcc a 21
 <210> 7
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 7
 uuaaccuauac aacuuccggc g 21
 <210> 8
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 8
 uuaggugacg uaaccggca 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	
uuauaaauuga uagguaguca g	21
<210> 13	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 13	
uugaguauugu aaaccacua 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 acugucgca 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 ugauauggt 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
 auccucuca guuacgucct t 21
 <210> 35
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 35
 uuguauaaau ccugcaucc t 21
 <210> 36
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 36
 uuuuaccua caacuuccg c 21
 <210> 37
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 37
 uacaaugcc caugacugt t 21

 <210> 38
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 38
 auguuaggug acguaaccg 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 cauguucug t 21
 <210> 43
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 43
 auaauaacg 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 gcuuuguuct 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	
aaaauaguca cguuugcuct t	21
<210> 51	

<211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 51
 uauuagacug 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 gacuccaagt 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	
uucugggua guauaaucag g	21
<210> 61	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 61	
uuucgugccg ccaggucct 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
 uaguucauu 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
 uccuacaaua caugccuga 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 agaacaagt 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
 ucuuuuuaacc acaugaucug t 21
 <210> 72
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 72
 ucuugcacia agugacacgt t 21
 <210> 73
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens

<400> 73	
ugauuuuugg 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	
uaaaauauccc gggccaagcc a	21
<210> 76	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 76	
aaccuacca cuguccguct g	21
<210> 77	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 77	
ugucaucgga gugauaucg 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 auuccagg 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 ggauuuucg t 21
 <210> 93
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 93
 uuuacaaguu ucuaugcug 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 acacgauget 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
uuguggaucg 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 gcgucgucg 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 cgcgccucca 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 aguccgcaa 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
 ucaugcacia ugaccucggt g 21
 <210> 139
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 139
 uugucgaaga ugcuucagg g 21

 <210> 140
 <211> 21
 <212> DNA

<213> homo sapiens
 <400> 140
 uguauuacuc auuuaccaa 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 gaauaacgg 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 ugcucuccg a 21
 <210> 145
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 145
 uugaugucug cguggccgg 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 uauaucucct t 21

 <210> 154
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 154
 uuuuaggaca ccaauaucug g 21
 <210> 155
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 155
 ugaaaauuuga 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 gguacuucac 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
 uagccaacca auauugucca a 21

 <210> 161
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 161
 uacuucuaaa 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 gggucuuagt t	21
<210> 164	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 164	
uucuguuuc 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	
auagcauca 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 ugaaccaca 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 caaaguccct t 21

<210> 174
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 174
 uucugcacia gucauccgc a 21

<210> 175
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 175
 uaaauguag gaucuggut g 21

<210> 176
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 176
 uaguugagug uaacaucuc a 21

<210> 177
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 177
 uaagcuaaca aucuccaua 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 ggucaaaaut 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

uugaaauug 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	
uuauucuac 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	
aauguuacuc acgccuucct a	21
<210> 193	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 193	
auacuaauug uacucagcc t	21
<210> 194	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 194	
uuuauucuca caucaacgug c	21
<210> 195	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 195	
uauacuaauu guacucagc 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 acaaucucc a 21
 <210> 198
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 198
 aucuucagg 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 guuaucucc 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
 uacaaggac cauccugcgt g 21
 <210> 209
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 209
 uuguuggcgg gcaaccugc t 21

 <210> 210
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 210
 auagcaacug augccucca 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 gaauguccg 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 ggcuccgact 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 uucaagaut g 21
 <210> 221
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 221
 uccgauagag uuaccgcca 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
 ucucggucc 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 aaucugugg 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 uaacgacct 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 acccucguc g 21
 <210> 237
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 237
 auacucagau uaucaacut 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 ugacauaca 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 aauagccac 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 acaucgcct 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 guuaguggt 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
 aagagauau ccuucacga 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
 aucuguaaau 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 aaaccucut 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 gccugcgga 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 gaaagccugg 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 acaucugcc 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
 uugguuuuau 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 uagcgcucct 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

uaaagucaca 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 ugaacuuct 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 uaaaauccug a 21
 <210> 326
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 326
 uucugcccaa ugaaggcgua g 21
 <210> 327
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 327
 uuuuaguguc aauuagugg 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 acuuucacct 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

 uggcauuuag ucacauugcg g 21
 <210> 333
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 333
 uagccuuggu uaaucagcc 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	
ucuguaaaau 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

 ugaacaacc 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

 ugaauuacu aagaucuca c 21
 <210> 349
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 349

 ugaauugac 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 uagcuucct 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 auugcgauc 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 uggccaucacat g 21
 <210> 380
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 380
 uggccaucacau gaugcaggcc t 21
 <210> 381
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 381

 gucacuuggg cauaaacact t 21
 <210> 382
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 382
 gcuaauggca 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 gcauaaacac 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
 ugagucucuaa 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 aauccuugg 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 augacacca 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 guaucuuct g 21
 <210> 404
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 404

 uauuucagga cauuaugcc a 21
 <210> 405
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 405

 uuaaaguagu auuuccuca c 21

 <210> 406
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 406

 uuucccaucg uuaccugcg t 21
 <210> 407
 <211> 21
 <212> DNA

<213> homo sapiens
 <400> 407
 uaguucaguu ggaucacccc 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

 uuauaggug 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
 uugcgacca gcuucagucc g 21
 <210> 412
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 412
 uugauguaga aaucaggut 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
 uaagguuucu uauaggucga a 21
 <210> 415
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 415
 ucaaagauc auucgccg g 21
 <210> 416
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 416
 uugaugaggu agugcuccg g 21
 <210> 417
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 417
 uuuaugacgc ucauccgug a 21
 <210> 418
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens

<400> 418
 uuuuuuuagg acacguugga a 21
 <210> 419
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 419
 uaccugccg agguucacgg g 21

 <210> 420
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 420
 uaucugagca cacucaaag t 21
 <210> 421
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 421
 uuuuuuuaca 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

 uuguuuuuuu ggacgaaat 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 ucucgugca 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 cgacugcct 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 agaucaaca 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 aagugccgg a 21
 <210> 438
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 438
 auaagcacag uaaagguggt a 21
 <210> 439
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 439
 uuaacagcuu aggcuuccc 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	
uaaaggcuuc 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	
aaaauagga ugaaccuccg c	21
<210> 446	
<211> 21	

<212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 446
 uauaggauga accucgcuc 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
 aucccuaua 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

caguuuacaa guucuuaat 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	
ccggcuuua ggaagauaat t	21
<210> 455	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 455	
cgcauauuggu auccucaat t	21
<210> 456	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 456	
gcuacuguu aauiucaat t	21
<210> 457	
<211> 21	
<212> DNA	

<213> homo sapiens
 <400> 457
 ccggaaguug uaugguuat 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 aaugucaat t 21

 <210> 462
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 462
 gacuaccuau cauuuuaat t 21

<210> 463
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 463
 aguggguuuu 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 acauccaat 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 agagucaat 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
 ccuaaucau 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 aagaaacat 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 cguuaauat t 21

<210> 481

<211> 21

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 481

gccggaaguu guaugguat 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

ggaaaugug gguuacaut t 21

<210> 484

<211> 21

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 484

ggacguaacu gaaggaut t 21

<210> 485

<211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 485
 gaugcagggg auuuuacaat 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 gcuuuuguat 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 cgugacuat 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	
agaacaauagc 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 gaugguaat 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 gacuuuuut 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	
caauggguc 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 ggagaaucaat 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

ugauuuuacu 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

cccrauaccu ugugaagaat t 21

<210> 513
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 513
 gauacucuuu ggaaaugat 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
 ucagcauag 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 guuuuaagat 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 cauaaucat 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 ggauuuuat 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 ccuugguuaat 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	
gaaauaucu cuuaucggat t	21
<210> 543	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 543	
agcauaagaa acuuguaat t	21
<210> 544	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 544	
ggaaccugg 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
 cgaggucuu 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

<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
 cgcccaguu 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
 ccgcuucgg 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 cgugaucut 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 caggaugat 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
 ggagggcggg gaccacgat t 21
 <210> 575
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 575
 gcgaaauaccu 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

gaccaaggg cugcguaat 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
 ccgaggucan 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	
cgauuuauucc uugguaauat t	21
<210> 593	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 593	
cagcaucgug ugguaacaat t	21
<210> 594	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 594	
gggagagcac cgaggucat t	21
<210> 595	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 595	
cggccccacgc 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 guaagcuat 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 aaucagaat 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
 ccuuuauuu 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 uucauuuat t	21
<210> 619	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 619	
ggcgugagua cauuuaguat 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
 cggggaugacu ugugcagaat t 21
 <210> 625
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 625
 acccagaucc uacaauuat 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 ugagccuat 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 gcuacuuat t	21
<210> 632	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 632	
caucaagaag gauggguat 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 aaauucaat 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 ucuucaaat 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 ggaaagucac t	21
<210> 642	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 642	
ggaaggcgug aguacaaaut 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 gaagauaat 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
 gcaacauuu 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
 cauccuauc 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 agaguuuat 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 gcaccguat t 21
 <210> 655
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 655
 gagcgaggu 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	
cagggugcc 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 uaaccucacat 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
 gaggcuuuau 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 ucuaucgat 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 ugccucaat 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 guggcuaat t 21
 <210> 678
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 678
 cacagaaug 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 cagagauut t	21
<210> 685	
<211> 21	

<212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 685
 ggaggcauca guugcuaat 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	
uguauaucuau cguggaguat t	21
<210> 693	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 693	
aguggcuuau uaaauccgat 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 auuccgaut t	21
<210> 698	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 698	
aggcauuuuu 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 uuagaucatt 21
 <210> 703
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 703

 ggcuuaccacaaacaatt 21
 <210> 704
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 704
 cccacuaacugcuauuat 21
 <210> 705
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 705
 gcaccuccacggaaacgaatt 21
 <210> 706
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 706
 cgaaucugac auuagaugatt 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 ucuccucaa t 21
 <210> 712
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 712
 ccagaucuaau 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 acaccugat t 21

 <210> 718
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens

<400> 718	
caugucaaaau 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	
cgccagcgu accaucaat t	21
<210> 722	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 722	
guugaacguc acaucuuat 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 uccaacaat t 21
 <210> 726
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 726

 gccaggcuua ccauccaat t 21
 <210> 727
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 727

 gugcuucagu uagaucaat 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	
eggugcuuca guuagauca t	21
<210> 736	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 736	
gcuuaccauc caaacaau t	21
<210> 737	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 737	
ccgccaggcu uaccaucaa 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 caaaccau 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 auccaacat t 21

<210> 744
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 744
 cagaucuug ccacaagaat t 21

<210> 745
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 745

ggauhcucuc 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 accaucuaut 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
 ccacuaaaau gacacuuat 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 cuuagaaat 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	
gcagauaac 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 uuggucaa 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 accaccaat 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 agcaggucac t	21
<210> 772	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 772	
gaaccaccug ccuauuuut t	21
<210> 773	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 773	
gaaguucacu 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
 aggauuuuag uuuaccucat t 21
 <210> 776
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 776
 acgccuucan uggccagaat t 21

 <210> 777
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 777
 cacuaaaug acacuuaat 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 uuagaaaut t 21

<210> 780
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 780

gucuacucau ccaauguat 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 uaaagccat 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 gcaacaaat t 21
 <210> 789
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 789
 uauaggaauu gaccacaat t 21
 <210> 790
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 790
 gaauugaccc acaagaaat 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 guuguuucac t	21
<210> 797	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 797	
gcuauacaug gcuugaucac t	21
<210> 798	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 798	
gaagaucuua gaaauuacac t	21
<210> 799	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 799	
cgcuacuugg ucaaauucac t	21
<210> 800	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 800	
auauguaccu aacgaaguac t	21
<210> 801	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 801	
gaggaagacu guuacuacac t	21
<210> 802	

<211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 802
 guugcuagau uaucgucgat t 21
 <210> 803
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 803
 gaugccaau ucugcgaat t 21
 <210> 804
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 804
 ccuguccuc caggugaaat t 21

 <210> 805
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 805
 aguguuaug 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 aagaaggat t	21
<210> 809	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 809	
agcuaggac 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 gcuagauat 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 ugaaggaat 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 uccaaggat 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 agauuauagct 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
 ugcuaagauua ucguccaat 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 ugcuaagaut t	21
<210> 849	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 849	
uggccaauuc ugccaauagt 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	
gggugucuaa 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 cuacauaat 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

ccuauuuuc 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

accugauuu 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 gaagccuat t 21
 <210> 865
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 865
 gcg'gcgaaug 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
 agcggagag cgucauaaat t 21

 <210> 868
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens

<400> 868	
ccaacguguc cuacaaaat t	21
<210> 869	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 869	
cgugaaccuc ggcagguat 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	
gaaugaccu guacaaagat t	21
<210> 872	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 872	
cgauaccucu caagucaat t	21
<210> 873	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 873	
aaucgucca 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 cuguguuat t	21
<210> 880	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> homo sapiens	
<400> 880	
gggcguacag agcacauut 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 agcuccuat t	21
<210> 885	
<211> 21	
<212> DNA	

<213> homo sapiens
 <400> 885

 cgaucugacu gaauguucac 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 ucuaaucaut t 21
 <210> 888
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 888

 ccacuuuac 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 ggaaggaat 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 ccuauuuut 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 auaaggaut 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	
uugagguug aaaucgacc 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 aacaaauat 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

 uaaauuguuc 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 aacaaaaua 19
 <210> 925
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 925
 uucuuuuuu auuaacacc 19
 <210> 926
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 926
 gguguuaau aaagaagaa 19
 <210> 927
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 927

 ucugaguug uaaauaucg 19
 <210> 928
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 928
 cgauuuuac aaacucaga 19
 <210> 929
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> homo sapiens
 <400> 929
 acgugacag uucggagaa 19

<210> 930

<211> 19

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 930

uucuccgaac gugucacgt

19