



등록특허 10-2689177



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월30일

(11) 등록번호 10-2689177

(24) 등록일자 2024년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*C12N 15/113* (2010.01) *A61K 31/7125* (2006.01)  
*A61K 31/713* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*C12N 15/113* (2013.01)  
*A61K 31/7125* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7016565(분할)

(22) 출원일자(국제) 2012년11월16일

심사청구일자 2023년06월14일

(85) 번역문제출일자 2023년05월16일

(65) 공개번호 10-2023-0074615

(43) 공개일자 2023년05월30일

(62) 원출원 특허 10-2022-7014518

원출원일자(국제) 2012년11월16일

심사청구일자 2022년05월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/065601

(87) 국제공개번호 WO 2013/074974

국제공개일자 2013년05월23일

(30) 우선권주장

61/561,710 2011년11월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2010148013 A1

WO2009002944 A1

WO2009134487 A1

WO2009073809 A1

(73) 특허권자

알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테  
르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675

(72) 발명자

라제브 칼란토타틸 지.

미국 매사추세츠주 02142 캐임브리지 써드 스트리  
트 300

짐머만 트레이시

미국 매사추세츠주 02142 캐임브리지 써드 스트리  
트 300

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 변형된 RNAi 제제

### (57) 요약

본 발명의 일 양태는 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi(dsRNA) 듀플렉스 제제에 관한 것이다. dsRNA 듀플렉스는, 한쪽 가닥 또는 양 가닥에서, 특히 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서, 3개의 연속적인 뉴클레오파이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함한다. 본 발명의 다른 양태들은 이를 dsRNA 제제를 포함하며 치료 용도에 적절한 약학적 조성물, 및 다양한 질환 병태의 치료를 위해 이들 dsRNA 제제를 투여함으로써 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/713** (2013.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/321 (2013.01)

C12N 2310/322 (2013.01)

C12N 2310/343 (2013.01)

C12N 2310/346 (2013.01)

C12N 2320/51 (2013.01)

(72) 발명자

**마노하란 무티아**

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 썬드 스트리트 300

**마이에르 마르틴**

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 썬드 스트리트 300

---

**쿠치만치 사티아나라야나**

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 썬드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드

**카리제 클라우스**

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 썬드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 제제로서, 센스 가닥 및 상기 타겟 유전자에 상응하는 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥이 17개 내지 23개 뉴클레오타이드를 가지고, 17개 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하며, 상기 센스 가닥이 하기 식 (I)로 표시되는, 이중-가닥 RNAi 제제:

식 (I)

$$5' \text{ n}_p - N_a - (X \ X \ X)_i - N_b - Y \ Y \ Y - N_b - (Z \ Z \ Z)_j - N_a - n_q \ 3'$$

상기 식에서:

i는 1이고 j는 0이거나; 또는 i는 0이고 j는 1이거나; 또는 i 및 j 둘다 1이고;

각각의  $N_a$ 가 독립적으로 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고;

각각의  $N_b$ 가 독립적으로 1개 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;

XXX, YYY 및 ZZZ가 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형들을 가진 하나의 모티프를 나타내고;

$n_p$  및  $n_q$ 가 각각 독립적으로 0개 내지 6개의 임의로 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 오버행 뉴클레오타이드 서열을 나타내고;

여기서,

상기 Y가 2'-플루오로로 변형되고;

상기 YYY 모티프는, 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드 또는 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 상기 듀플렉스 영역 내 첫번째 쌍을 이룬 뉴클레오타이드로부터 계수하여, 상기 안티센스 가닥의 9, 10, 11번 위치들, 또는 10, 11, 12번 위치들, 또는 11, 12, 13번 위치들, 또는 12, 13, 14번 위치들, 또는 13, 14, 15번 위치들의 반대편에 존재하고;

YYY 옆의 각각의  $N_b$ 의 뉴클레오타이드 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고;

각각의 뉴클레오타이드 변형은 독립적으로 2'-OCH<sub>3</sub> 또는 2'-F 변형이다.

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 각각의  $N_b$ 가 독립적으로 1개 내지 5개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내는, 이중-가닥 RNAi 제제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 각각의  $N_b$ 가 독립적으로 1개 내지 5개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고 각각의  $N_a$ 가 독립적으로 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내는, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 듀플렉스 영역이 19개 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 듀플렉스 영역이 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 리간드를 추가로 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 리간드가 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 리간드가 센스 가닥의 3' 말단에 부착되는, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 듀플렉스 영역의 5'-말단의 첫번째 염기쌍이 AU 염기쌍인, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 각각의 N<sub>a</sub> 및/또는 N<sub>b</sub>가 교대(alternating) 패턴의 변형을 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 교대 패턴이 AB 교대 패턴인, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드 또는 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 상기 듀플렉스 영역 내 첫번째 쌍을 이룬 뉴클레오타이드로부터 계수하여, 상기 안티센스 가닥의 9, 10, 11번 위치들, 또는 10, 11, 12번 위치들, 또는 11, 12, 13번 위치들, 또는 12, 13, 14번 위치들, 또는 13, 14, 15번 위치들이, 각각 2'-OCH<sub>3</sub> 변형을 포함하는, 3개의 연속적인 변형된 뉴클레오타이드들인, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

제15항에 있어서, 상기 YYY 모티프가 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드 또는 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 상기 듀플렉스 영역 내 첫번째 쌍을 이룬 뉴클레오타이드로부터 계수하여, 상기 안티센스 가닥의 11, 12 및 13번 위치들의 반대편에 존재하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드 또는 상기 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 상기 듀플렉스 영역 내 첫번째 쌍을 이룬 뉴클레오타이드로부터 계수하여, 상기 안티센스 가닥의 11, 12 및 13번 위치들이, 각각 2'-OCH<sub>3</sub> 변형을 포함하는, 3개의 연속적인 변형된 뉴클레오타이드들인, 이중-가닥 RNAi 제제.

### 청구항 19

삭제

### 청구항 20

제1항에 있어서, 상기 안티센스 가닥이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18 개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합들에 의해 분리된 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합들의 블록들을 2개 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 본 출원은 2011년 11월 18일에 출원된 미국 출원 제61/561,710호를 우선권으로 주장하며, 이는 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0002] 본 발명은, 타겟 유전자 발현의 억제에 유리한 특정 모티프를 가진 RNAi 듀플렉스 제제, 뿐만 아니라 치료 용도에 적절한 RNAi 조성물에 관한 것이다. 부가적으로는, 본 발명은, 예를 들어, 다양한 질환들의 치료를 위해, 이를 RNAi 듀플렉스 제제를 투여함으로써 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다.

## 배경 기술

- [0003] RNA 간섭 또는 "RNAi"는, 이중-가닥 RNA(dsRNA)가 유전자 발현을 차단할 수 있다는 관찰을 설명하기 위해 Fire 와 그의 동료들이 처음으로 사용한 용어이다 (Fire et al. (1998) Nature 391, 806-811; Elbashir et al. (2001) Genes Dev. 15, 188-200). 짧은 dsRNA는 척추동물을 비롯한 다수의 개체들에서 유전자-특이적, 전사-후 사일런싱(silencing)을 지시하는 것이며, 유전자의 기능을 연구하기 위한 새로운 툴을 제공하였다. RNAi는, 사일런싱 촉발제(silencing trigger)에 상동성인 메신저 RNA를 파괴하는 서열-특이적인 다성분 뉴클레아제인 RNA-유도성 사일런싱 복합체(RISC)에 의해 매개된다. RISC는 이중-가닥 RNA 촉발제로부터 유래된 짧은 RNA(약 22개의 뉴클레오타이드)를 함유하는 것으로 알려져 있지만, 이런 활성의 단백질 구성분은 알려지지 않았다.
- [0004] 양호한 유전자-사일런싱 특성을 가진 이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자는 RNA 간섭(RNAi)을 토대로 한 약물 개발에 필요하다. RNAi의 초기 단계는, dsRNA 듀플렉스의 센스 가닥의 분해를 필요로 하는 RNA-유도성 사일런싱 복합체(RISC)의 활성화이다. 센스 가닥은, 듀플렉스 영역의 중간에 있는 아르고노트 2(Argonaute 2)에 의해 분해되는 제1 RISC 기질로서 작용하는 것으로 알려졌다. 센스 가닥의 분해된 5' 말단 및 3' 말단 분절이 엔도뉴클레아제 Ago2로부터 제거된 직후, RISC는 안티센스 가닥에 의해 활성화된다(Rand et al. (2005) Cell 123, 621).
- [0005] 센스 가닥의 분해가 억제된 경우, 타겟 mRNA의 엔도뉴클레オ리티ك 분해(endonucleolytic cleavage)가 감소되는 것으로 생각되었다(Leuschner et al. (2006) EMBO Rep., 7, 314; Rand et al. (2005) Cell 123, 621; Schwarz et al. (2004) Curr. Biol. 14, 787). Leuschner 등은, 센스 가닥의 Ago2 분해 부위에 2'-O-Me 리보스를 삽입하면 HeLa 세포에서 RNAi를 억제하는 것을 확인하였다(Leuschner et al. (2006) EMBO Rep., 7, 314). 유사한 효과는 포스포로티오에이트 변형으로 관찰되었으며, 이는 센스 가닥의 분해가 포유류에서도 효율적인 RNAi에 필요함을 확인하였다.

- [0006] Morrissey 등은, 다른 부위들 중에서 2'-F 변형된 잔기 및 Ago2 분해 부위에서 변형을 포함하는 siRNA 듀플렉스를 사용하였으며, 비변형된 siRNA와 비교해 적절한(compatible) 사일런싱을 수득하였다(Morrissey et al. (2005) Hepatology 41, 1349). 그러나, Morrissey의 변형은 모티프 특이적이지 않은데, 예를 들어, 하나의 변형은, 피리미딘 잔기가 존재하는 한 선택성이 없이, 센스 가닥과 안티센스 가닥 둘 다에 있는 모든 피리미딘 상에 2'-F 변형을 포함하며; 그러므로, 이를 교시를 토대로 해서는, 센스 가닥의 분해 부위에서의 특이적인 모티프 변형이 유전자 사일런싱 활성에 실질적인 효과를 가질 수 있는지 확실치 않다.
- [0007] Muhonen 등은, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 Ago2 분해 부위에 2'-F 변형된 잔기를 2개 포함하는 siRNA

듀플렉스를 사용하였으며, 이것이 관용화된 것을 발견하였다(Muhonen et al. (2007) Chemistry & Biodiversity 4, 858-873). 그러나, Muhonen의 변형은 또한, 서열 특이적인데, 예를 들어, 각각의 특정 가닥에 있어, Muhonen은 단지 임의의 선택성 없이, 모든 퍼리미딘 또는 모든 퓨린을 변형한다.

[0008] Choung 등은, 혈청 내 siRNA를 Sur10058에 대해 안정화시키기 위해, 2'-OMe에 의한 다른 변형, 또는 2'-F 변형, 2'-OMe 변형과 포스포로티오에이트 변형의 다양한 조합을 포함하는 siRNA 듀플렉스를 사용하였다(Choung et al. (2006) Biochemical and Biophysical Research Communication 342, 919-927). Choung은, siRNA의 안정성을 높이기 위해서는, 안티센스 가닥의 분해 부위의 잔기가 2'-OMe으로 변형되어서는 안된다고 제시하였다.

[0009] 따라서, siRNA 유전자 치료의 유전자 사일런싱 효능을 개선하기 위한 iRNA 듀플렉스 제제가 계속해서 요구되고 있다. 본 발명은 이러한 요구에 관한 것이다.

### 발명의 내용

[0010] 본 발명은, 타겟 유전자의 억제에 유리한, 하나 이상의 리간드에 선택적으로 접합된 dsRNA 제제를 위한 효과적인 뉴클레오타이드 또는 화학적 모티프, 뿐만 아니라 치료 용도에 적절한 RNAi 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명자들은 놀랍게도, 변형된 센스 및 안티센스 가닥으로 구성된 dsRNA 제제의 분해 부위 또는 그 부근에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 도입하면 dsRNA 제제의 유전자 사일런싱 활성을 증대시킴을 발견하였다.

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi(dsRNA) 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. dsRNA 듀플렉스는 화학식 (III)로 표시된다:

[0013] 센스:  $5' n_p -N_a -(X X X)_i -N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)_j -N_a -n_q 3'$

[0014] 안티센스:  $3' n_p' -N_a' -(X' X' X')_k -N_b' -Y' Y' Y' -N_b' -(Z' Z' Z')_l -N_a' -n_q' 5'$

[0015] (III),

[0016] 화학식 (III)에서, i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며; p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며; n은 뉴클레오타이드를 표시하며;  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 25개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시하고, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 2개 이상 포함하며;  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 10개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시하며;  $n_p$  및  $n_q$ 는 각각 독립적으로, 뉴클레오타이드를 0개 내지 6개 포함하는 오버행(overhang) 뉴클레오타이드 서열을 표시하며; XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 하나의 모티프를 표시하며;  $N_b$  상에서의 변형은 Y 상에서의 변형과 상이하며,  $N_b'$  상에서의 변형은 Y' 상에서의 변형과 상이하며; 하나 이상의 Y 뉴클레오타이드는 이의 상보적인 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이루며, Y 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 Y' 뉴클레오타이드 상에서의 변형과 상이하다.

[0017]  $n_p$  및  $n_q$ 는 각각 독립적으로 0개 내지 6개의 뉴클레오타이드를 포함하는 오버행 뉴클레오타이드 서열을 표시하며;  $n$  및  $n'$ 는 각각 오버행 뉴클레오타이드를 표시하며; p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 2개 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥 내의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하며, 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프와 분리되는 가닥의 또 다른 위치에 부위에 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥 내의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하며, 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프와 분리되는 가닥의 또 다른 위치에 부위에 발생한다. 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하는 모티프에서의 변형은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하는 모티프의 변형과 상이하다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은, 분해 부위 또는 그 부근에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. 센스 가닥은, 5' 말단으로부터 9, 10, 11번 위치에서 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은, 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에서 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피하 투여 또는 정맥내 투여에 의해 dsRNA를 피험자의 특정 타겟에 전달하는 방법을 추가로 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 하나 이상의 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 하나 이상의 모티프를 dsRNA 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에, 특히 분해 부위 또는 그 부근에 도입함으로써 우수한 결과가 수득될 수 있다. 이와 달리, dsRNA 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 완전히 변형될 수 있다. 이를 모티프의 도입이 존재하는 경우, 이는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴에 혼란을 준다. dsRNA 제제는 선택적으로, 예를 들어 센스 가닥 상의, GaINAc 유도체 리간드와 접합된다. 생성되는 dsRNA 제제는 우수한 유전자 사일런싱 활성을 제시한다.

[0023] 본 발명자들은 놀랍게도, dsRNA 제제의 하나 이상의 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 가지는 경우 dsRNA 제제의 유전자 사일런싱 활성을 상당히 증대시킴을 발견하였다.

[0024] 따라서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi(dsRNA) 제제를 제공한다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며. dsRNA 제제의 각각의 가닥은 12개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이 범위일 수 있다. 예를 들어, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 25개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 27개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 19개의 뉴클레오타이드 길이, 19-25개의 뉴클레오타이드 길이, 19개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 19개 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 21개 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.

[0025] 센스 가닥 및 안티센스 가닥 전형적으로 듀플렉스 dsRNA를 형성한다. dsRNA 제제의 듀플렉스 영역은 12개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 예를 들어, 듀플렉스 영역은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 25개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 27개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 19개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19개 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19개 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19개 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 21개 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 또는 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 또 다른 예에서, 듀플렉스 영역은 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 및 27개로부터 선택된다.

[0026] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 가닥의 3' 말단, 또는 5' 말단 또는 양 말단에 dsRNA 제제의 오버행 영역 및/또는 캡핑기(capping group)를 하나 이상 포함할 수 있다. 오버행은 1개 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 예를 들어 2개 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 1개 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 2개 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 1개 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 1개 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 2개 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 1개 내지 2개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 오버행은 하나의 가닥이 다른 가닥보다 더 길어서 생기는 것이거나, 또는 동일한 길이의 가닥 2개가 서로 엇갈려서 생기는 것일 수 있다. 오버행은 타겟 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나, 또는 오버행은 표적화된 유전자 서열과 상보적일 수 있거나 또는 기타 서열일 수 있다. 제1 가닥과 제2 가닥은 또한, 예를 들어, 부가의 염기에 의해 결합되어 헤어핀을 형성할 수 있거나, 또는 다른 비-염기 링커에 의해 결합될 수 있다.

[0027] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제의 오버행 영역에 있는 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, 2-F 2'-O메틸,

티미딘(T), 2'-0-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2'-0-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-0-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 이들의 임의의 조합과 같은 2'-당 변형을 포함하나 이로 한정되지 않는, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들어, TT는 어느 한 가닥에 있는 어느 한 말단에 대한 오버행 서열일 수 있다. 오버행은 타겟 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나, 또는 오버행은 표적화된 유전자 서열과 상보적일 수 있거나 또는 기타 서열일 수 있다.

[0028] 본 발명의 dsRNA 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥 모두에 있는 5' 또는 3' 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트를 가지는 뉴클레오타이드를 2개 포함하며, 2개의 뉴클레오타이드는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 일 구현예에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥의 3' 말단에 존재한다. 일 구현예에서, 이같은 3'오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 일 구현예에서, 이런 3'오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0029] 본 발명의 dsRNA 제제는, dsRNA의 전체적인 안정성에 영향을 미치지 않으면서 이의 간접 활성을 강화할 수 있는 단일 오버행만을 포함한다. 예를 들어, 단일-가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-말단에 위치하거나, 또는 다르게는, 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치한다. dsRNA는 또한, 안티센스 가닥의 5' 말단 (또는 센스 가닥의 3' 말단)에 위치하거나 또는 그 반대로 위치하는 블런트 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, dsRNA의 안티센스 가닥은 3' 말단에 뉴클레오타이드 오버행을 가지며, 5' 말단이 블런트이다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 안티센스 가닥의 5' 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단 오버행에서의 비대칭성 블런트 말단은 가이드 가닥이 RISC 공정으로 로딩되는 것을 선호한다.

[0030] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 또한, dsRNA 듀플렉스의 양 말단에 2개의 블런트 말단을 가질 수 있다.

[0031] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 길이가 19 nt인 이중 말단 블런트머 (double ended bluntmer)로서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 7, 8, 9번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-0-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0032] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 길이가 20 nt인 이중 말단 블런트머로서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 8, 9, 10번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-0-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0033] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 길이가 21 nt인 이중 말단 블런트머로서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 9, 10, 11번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-0-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0034] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 21개의 뉴클레오타이드(nt) 센스 가닥 및 23개의 뉴클레오타이드(nt) 안티센스를 포함하며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 9, 10, 11번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-0-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함하고, dsRNA의 한쪽 말단은 블런트이며 한편 다른 쪽 말단은 2 nt 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2 nt 오버행은 안티센스의 3' 말단에 존재한다. 선택적으로, dsRNA는 리간드(바람직하게는 GaINAc3)를 추가로 포함한다.

[0035] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 25개 내지 30개의 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 상기 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오타이드(1번 위치)의 1번 내지 23번 위치에서 시작하는 것은 리보뉴클레오타이드를 8개 이상 포함하며; 안티센스 가닥은 36개 내지 66개의 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 3' 말단 뉴클레오타이드로부터 시작하는 것은 센스 가닥의 1번 위치 내지 23번 위치와 쌍을 이루는 위치에서 리보뉴클레오타이드를 8개 이상 포함하여 듀플렉스를 형성하며; 적어도 안티센스 가닥의 3' 말단의 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않으며, 3' 말단의 6개 이하의 연속적인 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않아, 1개 내지 6개의 뉴클레오타이드의 3' 단일 가닥 오버행을 형성하며; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 이루지 않는 연속적인 뉴클레오타이드를 10개 내지 30개로 포함하여, 10개 내지 30개의 뉴클레오타이드의 단일 가닥 5' 오버행을 형성하며; 적어도 센스 가닥의 5' 말단 및 3' 말단의 뉴클레오타이드들은 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 이루며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 상보성이 최대가 되는 형태로 정렬되어, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 실질적으로 듀플렉스된 영역을 형성하며; 상기 이

중 가닥 핵산이 포유류 세포에 도입되는 경우, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 19개 이상의 리보뉴클레오타이드 길이를 따라 타겟 RNA에 충분히 상보적이어서 타겟 유전자의 발현을 저하시키며; 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 있는 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 있는 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 분해 부위 또는 그 부근에 하나 이상 포함한다.

[0036] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 dsRNA 제제는 25개 이상 29개 이하의 뉴클레오타이드 길이의 제1 가닥, 및 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이의 제2 가닥을 포함하며, 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 가지며; 상기 제1 가닥의 상기 3' 말단 및 상기 제2 가닥의 상기 5' 말단은 블런트 말단을 형성 하며, 상기 제2 가닥은 이의 3' 말단이 제1 가닥보다 1개 내지 4개 뉴클레오타이드만큼 더 길며, 듀플렉스 영역은 25개 이상의 뉴클레오타이드 길이의 영역이며, 상기 dsRNA 제제가 포유류 세포에 도입되는 경우 상기 제2 가닥은 상기 제2 가닥의 적어도 19 nt의 길이를 따라 타겟 mRNA와 충분히 상보적이어서 타겟 유전자의 발현을 저하시키며, 상기 dsRNA의 다이서(dicer) 분해는 상기 제2 가닥의 상기 3' 말단을 포함하는 siRNA를 우선적으로 생성하여, 포유류에서 타겟 유전자의 발현을 저하시킨다. 선택적으로, dsRNA 제제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0037] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 이 모티프 중 하나는 센스 가닥의 분해 부위에 발생한다.

[0038] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 안티센스 가닥은 또한, 하나 이상의 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함할 수 있으며, 이 모티프 중 하나는 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생한다.

[0039] 17 nt 내지 23 nt 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 dsRNA 제제에서, 안티센스 가닥의 분해 부위는 전형적으로 5' 말단으로부터 10, 11 및 12번 위치 주변에 존재한다. 따라서, 3개의 동일한 변형의 모티프는 안티센스 가닥의 9, 10, 11번 위치; 10, 11, 12번 위치; 11, 12, 13번 위치; 12, 13, 14번 위치; 또는 13, 14, 15번 위치에서 발생할 수 있으며, 반대쪽은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 또는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터의 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍을 이룬 뉴클레오타이드로부터 시작한다. 안티센스 가닥의 분해 부위는 또한, 5' 말단으로부터 dsRNA의 듀플렉스 영역의 길이를 따라 변할 수도 있다.

[0040] dsRNA 제제의 센스 가닥은, 가닥의 분해 부위에, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며; 안티센스 가닥은 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함한다. 센스 가닥과 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 모티프 하나와 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 모티프 하나가 하나 이상의 뉴클레오타이드 오버랩을 가지고 롤, 즉, 센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나 이상이 안티센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나 이상과 염기쌍을 형성하도록, 정렬될 수 있다. 다르게는, 양 가닥 모두의 모티프에 있는 뉴클레오타이드 2개 이상이 오버랩을 가질 수 있거나, 또는 3개의 뉴클레오타이드 모두가 오버랩될 수 있다.

[0041] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 초과로 포함한다. 제1 모티프는 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생해야 하며, 또 다른 모티프는 윙(Wing) 변형일 수 있다. 본원에서, 용어 "윙 변형"은 동일한 가닥의 분해 부위 또는 그 부근의 모티프로부터 분리된, 가닥의 또 다른 부위에서 발생한 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 제1 모티프에 인접해 있거나, 또는 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우 모티프의 화학은 서로 구별되며, 모티프라 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리되어 있는 경우 모티프의 화학은 동일하거나 또는 상이 할 수 있다. 2개 이상의 윙 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 윙 변형이 존재하는 경우, 윙 변형은 분해 부위 또는 그 부근에 존재하는 제1 모티프에 대해 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에서 발생할 수 있거나, 또는 윙 변형은 각각 제1 모티프의 어느 한쪽 면에서 발생할 수 있다.

[0042] 센스 가닥처럼, dsRNA 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 2개 이상으로 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 이 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥에 존재하는 윙 변형과 유사한 정렬로 된 윙 변형을 하나 이상 포함할 수도 있다.

[0043] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 두 가닥에 있는 윙 변형은 전형적으로, 가닥의

3' 말단, 5' 말단 또는 양 말단 모두에서 제1 뉴클레오타이드를 하나 또는 2개 포함하지 않는다.

[0044] 또 다른 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 두 가닥에 있는 왕 변형은 전형적으로, 가닥의 3' 말단, 5' 말단 또는 양 말단 모두에서 듀플렉스 영역 내에 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드를 1개 또는 2개 포함하지 않는다.

[0045] dsRNA 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 하나 이상의 왕 변형을 포함하는 경우, 왕 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단에 존재할 수 있으며, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드의 오버랩을 가진다.

[0046] dsRNA 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 2개 이상의 왕 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥의 왕 변형 2개가 각각 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드의 오버랩을 가지는 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에 존재하도록 정렬될 수 있으며; 하나의 가닥의 변형 2개는 각각 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드의 오버랩을 가지는 듀플렉스 영역의 다른쪽 말단에 존재한다.

[0047] 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 있는 모든 뉴클레오타이드는 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오타이드는, 비-연결 포스페이트 산소의 하나 또는 둘다 및/또는 연결 포스페이트 산소 하나 이상의 변화; 리보스 당의 구성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-하이드록실의 변화; 포스페이트 모이어티의 "포스포" 링커의 치환; 자연적으로 존재하는 염기의 변형 또는 치환; 및 리보스-포스페이트 백본의 치환 또는 변형을 하나 이상 포함할 수 있는 동일 또는 상이한 변형으로 변형될 수 있다.

[0048] 핵산이 하위단위의 중합체이기 때문에, 다수의 변형들은 핵산에서 반복되는 위치에서 발생할 수 있으며, 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티, 또는 포스페이트 모이어티의 비-연결 0의 변형이다. 일부 경우에, 변형은 핵산의 모든 위치에서 발생할 것이지만, 많은 경우 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 변형은 3' 또는 5' 말단 위치에서만 발생할 수 있으며, 가닥의 말단 영역, 예를 들어 말단 뉴클레오타이드 상의 위치, 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역, 또는 두 영역 모두에서 발생할 수 있다. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나, 또는 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비-연결 0 위치에서의 포스포로티오에이트 변형은 한쪽 말단 또는 양 말단 모두에서만 발생할 수 있거나, 가닥의 말단 영역, 예를 들어, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.

[0049] 예를 들어, 안정성을 증대시키거나, 오버행에 특정 염기들을 포함하거나, 또는 단일 가닥 오버행, 예를 들어 5' 또는 3' 오버행 또는 둘 다에 변형된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 서로게이트(surrogate)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오타이드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 3' 또는 5' 오버행에 있는 염기들 중 모두 또는 일부는 변형되는데, 예를 들어, 본원에서 기술된 변형으로 변형될 수 있다. 변형으로는, 예를 들어, 당해 기술분야에 공지된 변형을 가지는 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 뉴클레오베이스의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-0-메틸의 사용, 및 인산기에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형을 포함한다. 오버행은 타겟 서열과 동종성일 필요가 없다.

[0050] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 독립적으로 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-0-메틸, 2'-0-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 또는 2'-플루오로로 변형된다. 가닥은 변형을 하나 초과로 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 잔기는 각각 독립적으로 2'-0-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.

[0051] 2가지 이상의 상이한 변형은 전형적으로, 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 존재한다. 2개의 변형들은 2'-0-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 그외의 변형일 수 있다.

[0052] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 2'-0-메틸 또는 2'-플루오로로부터 선택되는 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 2개 포함한다.

[0053] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로, 2'-0-메틸 뉴클레오타이드, 2'-데옥시플루오로 뉴클레오타이드, 2'-0-N-메틸아세타미도(2'-0-NMA) 뉴클레오타이드, 2'-0-디메틸아미노에톡시에틸(2'-0-DMAEOE) 뉴클레오타이드, 2'-0-아미노프로필(2'-0-AP) 뉴클레오타이드, 또는 2'-ara-F 뉴클레오타이드로 변형된다.

- [0054] 일 구현예에서,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 교대(alternative) 패턴의 변형을 포함한다. 본원에서, 용어 "교대 모티프" 또는 "교대 패턴"은 하나 이상의 변형을 포함하는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오타이드에서 발생한다. 교대 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오타이드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 일 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB...", "ABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBAAABBB...", 또는 "ABCABCABCABC..." 등일 수 있다.
- [0055] 일 구현예에서,  $N_a'$  및/또는  $N_b'$ 는 교대 패턴의 변형을 포함한다. 본원에서, 용어 "교대 모티프" 또는 "교대 패턴"은 하나 이상의 변형을 가지는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오타이드에 발생한다. 교대 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오타이드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 일 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB...", "AABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBAAABBB...", 또는 "ABCABCABCABC..." 등일 수 있다.
- [0056] 교대 모티프에 포함되는 변형의 유형은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D가 각각 일 유형의 뉴클레오타이드 상에서의 변형을 나타내는 경우, 교대 패턴, 즉 2개 뉴클레오타이드마다의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 각각 교대 모티프 예컨대 "ABABAB...", "ACACAC...", "BDBDBD..." 또는 "CDCDCD..." 등에서의 몇몇 변형 가능성으로부터 선택될 수 있다.
- [0057] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는, 안티센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴이 이동된 것에 대해, 센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴을 포함한다. 이 이동은, 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 상이하게 변형된 기에 상응하도록 이루어질 수 있으며, 그 반대이기도 하다. 예를 들어, dsRNA 듀플렉스에서 안티센스 가닥과 쌍을 이루는 경우의 센스 가닥, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역의 가닥의 3'5'으로부터 "BABABA"로부터 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "AABAABB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역의 3'-5'으로부터 "BBAABBAA"로 시작할 수 있으며, 따라서 센스 가닥과 안티센스 가닥의 변형 패턴의 완전하거나 또는 부분적인 이동이 존재한다.
- [0058] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 상에 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴을 처음에 포함하며, 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 대해 이동을 처음에 가지는데, 즉, 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형된 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이루며 또 그 반대이기도 하다. 센스 가닥의 1번 위치는 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 1번 위치는 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.
- [0059] 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나 이상을 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 도입하면, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴을 방해한다. 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나 이상을 센스 및/또는 안티센스 가닥에 도입함으로써 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해하는 것은 놀랍게도, 타겟 유전자에 대한 유전자 사일런싱 활성을 증대시킨다.
- [0060] 일 구현예에서, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프가 가닥에 도입되는 경우, 모티프의 옆에 있는 뉴클레오타이드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부위는 "... $N_a$ YYY $N_b$ ..."로서, "Y"는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내며, " $N_a$ " 및 " $N_b$ "는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY"의 옆에 있는 뉴클레오타이드의 변형을 나타내며,  $N_a$  및  $N_b$ 는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 다르게는,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 원 변형이 존재하는 경우 존재하거나 또는 부재할 수 있다.
- [0061] 본 발명의 dsRNA 제제는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 하나 이상 추가로 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 가닥의 임의의 위치 모두의 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있으며; 각각의 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 교대 패턴에서 발생할 수 있으며; 또는 센스 가닥 또

는 안티센스 가닥은 교대 패턴에서 뉴클레오타이드간 결합 변형 둘 다를 포함한다. 센스 가닥에서의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 센스 가닥에서의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥에서의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴에 대해 이동을 가질 수 있다.

[0062]

일 구현예에서, dsRNA는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 간에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 가지는 뉴클레오타이드를 2개 포함한다. 뉴클레오타이드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역 내의 말단 쌍의 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 연결하도록 만들어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 연결될 수 있으며, 선택적으로, 오버행 뉴클레오타이드의 옆에 존재하는 쌍으로 된 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 연결하는 부가적인 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있다. 예를 들어, 말단의 3개의 뉴클레오타이드 간에는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 2개 이상 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이며, 세번째 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 옆의 쌍으로 된 뉴클레오타이드이다. 바람직하게는, 이를 말단의 뉴클레오타이드 3개는 안티센스 가닥의 3' 말단에 존재할 수 있다.

[0063]

일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 16개 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 2개 내지 10개 중 1개 내지 10개의 블록을 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 안티센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0064]

일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 18개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 2개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0065]

일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 또는 16개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 3개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0066]

일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 또는 14개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 4개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0067]

일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 5개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0068]

일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 포스페이-

트 뉴클레오타이드간 결합 6개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0069] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 7개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0070] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 8개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0071] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 9개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0072] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 말단 위치(들) 1 내지 10 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 하나 이상 추가로 포함한다. 예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 뉴클레오타이드는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단에서 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 연결될 수 있다.

[0073] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 듀플렉스의 내부 영역 1 내지 10 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 하나 이상 추가로 포함한다. 예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 뉴클레오타이드는 센스 가닥의 5' 말단에서부터 계수하여 듀플렉스의 8번 내지 16번 위치에서 포스포로티오에이트 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 연결될 수 있으며; dsRNA는 선택적으로, 말단 위치(들) 1 내지 10 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 하나 이상 추가로 포함한다.

[0074] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개 내지 5개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개 내지 5개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개 내지 5개, 및 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 18번 내지 23번 위치 내에 1개 내지 5개를 추가로 포함한다.

[0075] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0076] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로



티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0086] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 20번 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 2개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개를 추가로 포함한다.

[0087] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개, 및 20번 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0088] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 21번 및 22번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 2개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개를 추가로 포함한다.

[0089] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개, 및 21번 및 22번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0090] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 22번 및 23번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 2개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개를 추가로 포함한다.

[0091] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개, 및 23번 및 23번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0092] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 듀플렉스 내에서 타겟과 미스매치(들), 또는 이들의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역에서 발생할 수 있다. 염기쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 특성을 토대로 순위가 매겨질 수 있다(예를 들어, 특정 페어링(pairing)의 결합 또는 해리의 자유 에너지에서, 가장 간단한 방법은 개별 쌍 기준으로 쌍을 시험하지만, 옆의 인접한 또는 유사한 분석이 또한 사용될 수 있음). 해리의 촉진 면에서, A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하고; I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, 예를 들어, 비-원형(canonical) 또는 원형 페어링 이외의 페어링(전술한 바와 같음)은 원형(A:T, A:U, G:C) 페어링보다 바람직하며; 보편적인 염기를 포함하는 페어링이 원형 페어링보다 바람직하다.

[0093] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내에 제1의 염기쌍 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 중 하나 이상을 포함하며, 듀플렉스의 5' 말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 독립적으로 A:U, G:U, I:C, 및 미스매칭된 쌍, 예를 들어, 비-원형 또는 원형 페어링 이외의 페어링 또는 보편적인 염기를 포함하는 페어링의 군으로부터 선택된다.

[0094] 일 구현예에서, 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 1번 위치의 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U, 및 dT로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다르게는, 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제

1의 염기쌍 1개, 2개 또는 3개 중 하나 이상은 AU 염기쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0095] 일 구현예에서, 센스 가닥 서열은 화학식 (I)로 표시되어질 수 있으며:

5' n<sub>p</sub>-N<sub>a</sub>-(X X X)<sub>i</sub>-N<sub>b</sub>-Y Y -N<sub>b</sub>-(Z Z Z)<sub>j</sub>-N<sub>a</sub>-n<sub>q</sub> 3' (I)

[0097] 식에서,

[0098] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0099] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0100] N<sub>a</sub>는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;

[0101] N<sub>b</sub>는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

[0102] np 및 nq는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;

[0103] N<sub>b</sub> 및 Y는 동일한 변형을 가지지 않으며; 및

[0104] XXX, YYY 및 ZZZ은 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 나타낸다. 바람직하게는 YYY는 모든 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.

[0105] 일 구현예에서, N<sub>a</sub> 및/또는 N<sub>b</sub>는 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0106] 일 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 예를 들어, dsRNA 제제가 17개 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 포함하는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 근처에서 발생할 수 있으며(예를 들어, 6번, 7번, 8번, 7번, 8번, 9번, 8번, 9번, 10번, 9번, 10번, 11번, 10번, 11번, 12번 또는 11번, 12번, 13번 위치에서 발생할 수 있음), 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작한다.

[0107] 일 구현예에서, i는 1이고 j는 0이며, 또는 i는 0이고 j는 1이며, 또는 i 및 j 둘다 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0108] 5' n<sub>p</sub>-N<sub>a</sub>-YYY-N<sub>b</sub>-ZZZ-N<sub>a</sub>-n<sub>q</sub> 3' (Ia);

[0109] 5' n<sub>p</sub>-N<sub>a</sub>-XXX-N<sub>b</sub>-YYY-N<sub>a</sub>-n<sub>q</sub> 3' (Ib); 또는

[0110] 5' n<sub>p</sub>-N<sub>a</sub>-XXX-N<sub>b</sub>-YYY-N<sub>b</sub>-ZZZ-N<sub>a</sub>-n<sub>q</sub> 3' (Ic).

[0111] 센스 가닥은 화학식 (Ia)로 표시되며, N<sub>b</sub>는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N<sub>a</sub>는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.

[0112] 센스 가닥은 화학식 (Ib)로 표시되며, N<sub>b</sub>는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N<sub>a</sub>는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.

[0113] 센스 가닥은 화학식 (Ic)로 표시되며, N<sub>b</sub>는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. 바람직하게는, N<sub>b</sub>는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. N<sub>a</sub>는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.

- [0114] X, Y 및 Z은 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0115] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥 서열은 화학식 (II)로 표시될 수 있으며:
- [0116]  $5' - n_q' - N_a' - (Z'Z'Z')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_p' - (X'X'X')_l - N_a' - n_p' 3'$  (II)
- [0117] 식에서,
- [0118] k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0119] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0120]  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;
- [0121]  $N_b'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0122]  $n_p'$  및  $n_q'$ 는 각각 독립적으로, 0개 내지 6개의 뉴클레오타이드를 포함하는 오비행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0123]  $N_b'$  및 Y'는 동일한 변형을 가지지 않으며; 및
- [0124] X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 나타낸다.
- [0125] 일 구현예에서,  $N_a'$  및/또는  $N_b'$ 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0126] Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 예를 들어, dsRNA 제제가 17 nt 내지 23 nt의 듀플렉스 영역을 가지는 경우, Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 9번, 10번, 11번; 10번, 11번, 12번; 11번, 12번, 13번; 12번, 13번, 14번; 또는 13번, 14번, 15번 위치에서 발생할 수 있으며, 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작한다. 바람직하게는, Y'Y'Y' 모티프는 11번, 12번, 13번 위치에서 발생한다.
- [0127] 일 구현예에서, Y'Y'Y' 모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0128] 일 구현예에서, k는 1이고 l은 0이며, 또는 k는 0이고 l은 1이며, 또는 k 및 l 둘다 1이다.
- [0129] 따라서, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0130]  $5' - n_q' - N_a' - Z'Z'Z' - N_b' - Y'Y'Y' - N_a' - n_p' 3'$  (IIa);
- [0131]  $5' - n_q' - N_a' - Y'Y'Y' - N_b' - X'X'X' - n_p' 3'$  (IIb); 또는
- [0132]  $5' - n_q' - N_a' - Z'Z'Z' - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - X'X'X' - N_a' - n_p' 3'$  (IIc).
- [0133] 안티센스 가닥이 화학식 (IIa)로 표시되는 경우,  $N_b'$ 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0134] 안티센스 가닥이 화학식 (IIb)로 표시되는 경우,  $N_b'$ 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0135] 안티센스 가닥이 화학식 (IIc)로 표시되는 경우,  $N_b'$ 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.

리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. 바람직하게는, N<sub>b</sub>는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

- [0136] X', Y' 및 Z'는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0137] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C- 알릴, 또는 2'-플루오로로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. X, Y, Z, X', Y' 및 Z'는 각각 특히 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 표시할 수 있다.
- [0138] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥은, 듀플렉스 영역이 21 nt인 경우 가닥의 9번, 10번 및 11번 위치에서 발생하는 YYY 모티프를 포함하며, 계수는 5' 말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하며, 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; Y는 2'-F 변형을 표시한다. 센스 가닥은 부가적으로, 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 원 변형으로서 포함하며; XXX 및 ZZZ은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 표시한다.
- [0139] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 11번, 12번 및 13번 위치에서 발생하는 Y'YY' 모티프를 포함하며, 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며, 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; Y'는 2'-O-메틸 변형을 표시한다. 안티센스 가닥은 부가적으로, 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 원 변형으로서 포함하며; X'X'X' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 표시한다.
- [0140] 상기 화학식 (Ia), (Ib) 및 (Ic) 중 하나로 표시되는 센스 가닥은 각각 화학식 (IIa), (IIb) 및 (IIc) 중 하나로 표시되는 안티센스 가닥과 듀플렉스를 형성한다.
- [0141] 따라서, dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있으며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 포함하며, dsRNA 듀플렉스는 화학식 (III)로 표시되며:
- [0142] 센스:  $5' - n_p - N_a - (X \ X \ X)_i - N_b - Y \ Y \ Y - N_b - (Z \ Z \ Z)_j - N_a - n_q - 3'$
- [0143] 안티센스:  $3' - n_p' - N_a' - (X' \ X' \ X')_k - N_b' - Y' \ Y' \ Y' - N_b' - (Z' \ Z' \ Z')_l - N_a' - n_q' - 5'$
- [0144] (III)
- [0145] 식에서,
- [0146] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0147] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0148] N<sub>a</sub> 및 N<sub>a</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;
- [0149] N<sub>b</sub> 및 N<sub>b</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0150] 여기서,
- [0151] n<sub>p</sub>', n<sub>p</sub>, n<sub>q</sub>', 및 n<sub>q</sub>는 각각 독립적으로, 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0152] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 표시한다.
- [0153] 일 구현예에서, i는 1이고 j는 0이며; 또는 i는 0이고 j는 1이며; 또는 i 및 j는 둘다 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 1이고 l은 0이며; k는 0이고 l은 1이며; 또는 k 및 l은 둘다 1이다.
- [0154] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지며, dsRNA 듀플렉스는 화학식 (V)로 표시되며:
- [0155] 센스:  $5' - N_a - (X \ X \ X)_i - N_b - Y \ Y \ Y - N_b - (Z \ Z \ Z)_j - N_a - n_q - 3'$

- [0156] 안티센스:         $3' - N_p - (X'X'X')_k - N_b - Y'Y'Y' - N_b - (Z'Z'Z')_l - N_a - 5'$
- [0157] (V)
- [0158] 식에서,
- [0159] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0160] p 및 q는 각각 독립적으로 2이며;
- [0161]  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;
- [0162]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0163] 여기서,
- [0164]  $n_p$  및  $n_q$ 는 각각 독립적으로, 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며; 및
- [0165] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 표시한다.
- [0166] 일 구현예에서, i는 1이고 j는 0이며; 또는 i는 0이고 j는 1이며; 또는 i 및 j는 둘다 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 1이고 l은 0이며; k는 0이고 l은 1이며; 또는 k 및 l은 둘다 1이다.
- [0167] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지며, dsRNA 듀플렉스는 화학식 (Va)로 표시되며:
- [0168] 센스:         $5' - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - 3'$
- [0169] 안티센스:         $3' - N_p - (X'X'X')_k - N_b - Y'Y'Y' - N_b - (Z'Z'Z')_l - N_a - 5'$
- [0170] (Va)
- [0171] 식에서,
- [0172] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0173] p 및 q는 각각 독립적으로 2이며;
- [0174]  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;
- [0175]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며
- [0176] 여기서,
- [0177]  $n_p$ 는 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며; 및
- [0178] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 표시한다.
- [0179] dsRNA 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합으로는 하기 화학식들이 포함된다:
- [0180]  $5' - N_p - N_a - Y Y Y - N_b - Z Z Z - N_a - n_q - 3'$
- [0181]  $3' - N_p - N_a - Y'Y'Y' - N_b - Z'Z'Z' - N_a - n_q - 5'$
- [0182] (IIIa)

- [0183] 5' n<sub>p</sub>-N<sub>a</sub>- X X X -N<sub>b</sub> -Y Y Y - N<sub>a</sub>-n<sub>q</sub> 3'
- [0184] 3' n<sub>p</sub>'-N<sub>a</sub>'-X'X'X'-N<sub>b</sub>'-Y'Y'Y'-N<sub>a</sub>'-n<sub>q</sub>' 5'
- [0185] (IIIb)
- [0186] 5' n<sub>p</sub> -N<sub>a</sub> -X X X -N<sub>b</sub>-Y Y Y -N<sub>b</sub>- Z Z Z -N<sub>a</sub>-n<sub>q</sub> 3'
- [0187] 3' n<sub>p</sub>'-N<sub>a</sub>'-X'X'X'-N<sub>b</sub>'-Y'Y'Y'-N<sub>b</sub>'-Z'Z'Z'-N<sub>a</sub>-n<sub>q</sub>' 5'
- [0188] (IIIc)
- [0189] dsRNA 제제가 화학식 (IIIa)로 표시되는 경우, N<sub>b</sub> 및 N<sub>b</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N<sub>a</sub> 및 N<sub>a</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0190] dsRNA 제제가 화학식 (IIIb)로 표시되는 경우, N<sub>b</sub> 및 N<sub>b</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N<sub>a</sub> 및 N<sub>a</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0191] dsRNA 제제가 화학식 (IIIc)로 표시되는 경우, N<sub>b</sub> 및 N<sub>b</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N<sub>a</sub> 및 N<sub>a</sub>'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N<sub>a</sub>, N<sub>a</sub>', N<sub>b</sub> 및 N<sub>b</sub>'는 각각 독립적으로, 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0192] 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 및 (IIIc)에서 X, Y 및 Z은 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0193] dsRNA 제제가 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 경우, Y 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 Y' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 다르게는, Y 뉴클레오타이드 중 2개 이상은 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; 또는 Y 뉴클레오타이드 3개 모두는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.
- [0194] N<sub>a</sub>'와의 염기쌍으로부터의 N<sub>a</sub> 뉴클레오타이드, N<sub>b</sub>'와의 염기쌍으로부터의 N<sub>b</sub> 뉴클레오타이드, X'와의 염기쌍으로부터의 X 뉴클레오타이드, Y'와의 염기쌍으로부터의 Y 뉴클레오타이드, 및 Z'와의 염기쌍으로부터의 Z 뉴클레오타이드인 것으로 이해된다.
- [0195] dsRNA 제제가 화학식 (IIIa) 또는 (IIIc)로 표시되는 경우, Z 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 Z' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 다르게는, Z 뉴클레오타이드 중 2개 이상은 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; 또는 Z 뉴클레오타이드 3개 모두는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.
- [0196] dsRNA 제제가 화학식 (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 경우, X 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 X' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 다르게는, X 뉴클레오타이드 중 2개 이상은 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; 또는 X 뉴클레오타이드 3개 모두는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.
- [0197] 일 구현예에서, Y 뉴클레오타이드에서의 변형은 Y' 뉴클레오타이드에서의 변형과 상이하며, Z 뉴클레오타이드에서의 변형은 Z' 뉴클레오타이드에서의 변형과 상이하며, 및/또는 X 뉴클레오타이드에서의 변형은 X' 뉴클레오타이드에서의 변형과 상이하다.
- [0198] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 듀플렉스를 2개 이상 포함하는 다량체(multimer)로서, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 분해형 또는 비-분해형일 수 있다. 선택적으로, 상기 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. dsRNA 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한

유전자를 타겟으로 할 수 있거나; 또는 dsRNA 각각은 2개의 상이한 타겟 부위에 있는 동일한 유전자를 타겟으로 할 수 있다.

[0199] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 듀플렉스를 3개, 4개, 5개, 6개 이상 포함하는 다양체로서, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 분해형 또는 비-분해형일 수 있다. 선택적으로, 상기 다양체는 리간드를 추가로 포함한다. dsRNA 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 타겟으로 할 수 있거나; 또는 dsRNA 각각은 2개의 상이한 타겟 부위에 있는 동일한 유전자를 타겟으로 할 수 있다.

[0200] 일 구현예에서, 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 2개의 dsRNA 제제들은 5' 말단에서 서로 연결되며, 3' 말단 중 하나 또는 둘 다는 리간드에 선택적으로 접합된다. dsRNA 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 타겟으로 할 수 있거나; 또는 dsRNA 각각은 2개의 상이한 타겟 부위에 있는 동일한 유전자를 타겟으로 할 수 있다.

[0201] 다양한 공개문헌들은 다양체성 siRNA를 기술하였으며, 모두 본 발명의 siRNA와 함께 사용될 수 있다. 이런 공개문헌들로는, WO2007/091269, 미국 특허 No. 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 및 WO2011/031520를 포함하며, 이들은 원용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함되어 있다.

[0202] 하나 이상의 탄수화물 모이어티가 dsRNA 제제에 접합된 dsRNA 제제는 dsRNA 제제의 특성을 중 하나 이상을 최적화할 수 있다. 많은 경우, 탄수화물 모이어티는 dsRNA 제제의 변형된 하위단위에 부착될 것이다. 예를 들어, dsRNA 제제의 하나 이상의 리보뉴클레오타이드 하위단위의 리보스 당은 또 다른 모이어티, 예를 들어, 탄수화물 리간드에 부착되는 비-탄수화물 (바람직하게는 사이클릭) 캐리어로 치환될 수 있다. 하위단위의 리보스 당이 치환된 리보뉴클레오타이드 하위단위는 본원에서, 리보스 치환 변형 하위단위(RRMS)로 지칭된다. 사이클릭 캐리어는 카르보사이클릭 고리 시스템일 수 있는데, 즉 모든 고리 원자들이 탄소 원자이며, 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템일 수 있는데, 즉, 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소, 황과 같은 헤테로원자일 수 있다. 사이클릭 캐리어는 모노사이클릭 고리 시스템일 수 있거나, 또는 융합 고리와 같은 고리를 2개 이상 포함할 수 있다. 사이클릭 캐리어는 완전히 포화된 고리 시스템일 수 있거나, 또는 이중 결합을 하나 이상 포함할 수 있다.

[0203] 리간드는 캐리어를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 캐리어로는, (i) 하나 이상의 "백본 부착점", 바람직하게는 2개의 "백본 부착점", 및 (ii) 하나 이상의 "에테르 부착점"을 포함한다. 본원에서, "백본 부착점"은 하이드록실기와 같은 작용기, 또는 일반적으로 백본으로의 캐리어의 삽입에 적절하며 이에 이용 가능한 결합, 예를 들어, 포스페이트, 또는 변형된 포스페이트, 예를 들어, 리보핵산의 황 함유 백본을 포함한다. 일부 구현예에서, "에테르 부착점"(TAP)은 선택된 모이어티를 연결하는 (백본 부착점을 제공하는 원자와 구별되는) 탄소 원자 또는 헤테로원자와 같은 사이클릭 캐리어의 구성원 고리 원자를 지칭한다. 모이어티는, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 및 다당류와 같은 탄수화물이다. 선택적으로, 선택된 모이어티는 사이클릭 캐리어에의 개입 테터링에 의해 연결된다. 따라서, 사이클릭 캐리어는 종종 아미노기와 같은 작용기를 포함하거나, 또는 일반적으로 구성분 고리에의 리간드와 같은 또 다른 화학적 엔터티(entity)의 삽입 또는 테터링에 적절한 결합을 제공한다.

[0204] 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 캐리어를 통해 리간드에 접합되며, 캐리어는 사이클릭기 또는 비-사이클릭기일 수 있으며; 바람직하게는, 사이클릭기는 피로릴디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 피리다지노닐, 테트라하이드로푸릴 및 데칼린으로부터 선택되며; 바람직하게는, 비-사이클릭기는 세리놀 백본 또는 디에탄올아민 백본으로부터 선택된다.

[0205] 본 발명의 이중-가닥 RNA(dsRNA) 제제는 선택적으로 하나 이상의 리간드에 접합될 수 있다. 리간드는 3' 말단, 5' 말단 또는 양 말단에서 센스 가닥, 앤티센스 가닥 또는 양 가닥 모두에 부착될 수 있다. 예를 들어, 리간드는 센스 가닥, 특히 센스 가닥의 3' 말단에 접합될 수 있다.

## 리간드

[0207] 매우 다양한 엔터티(entity)들이 본 발명의 올리고뉴클레오타이드에 결합될 수 있다. 바람직한 모이어티는 리간드로서, 이는 개입 테터를 통해 간접적으로 또는 직접적으로 커플링, 바람직하게는 공유 결합되어 있다.

[0208] 바람직한 구현예에서, 리간드는, 이것이 삽입되는 문자의 분포, 표적화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 구현예에서, 리간드는 선별된 타겟, 예를 들어, 문자, 세포 또는 세포 유형, 신체의 구획, 수용체, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 영역에 대해, 이런 리간드가 존재하지 않는 화학종과 비교해, 증대된 친화성

을 제공한다. 선별된 타겟에 대해 증대된 친화성을 제공하는 리간드는 또한, 표적화 리간드로도 일컬어진다.

[0209] 일부 리간드들은 엔도좀분해 특성을 가질 수 있다. 엔도좀분해성 리간드는 엔도좀의 파쇄 및/또는 본 발명의 조성물 또는 이의 구성분의 세포의 엔도좀에서 세포질로의 수송을 촉진한다. 엔도좀분해성 리간드는 pH-의존성 막활성 및 융합형성을 나타내는 폴리음이온성 펫타이드 또는 펫티도미메틱일 수 있다. 일 구현예에서, 엔도좀분해성 리간드는 엔도좀의 pH에서 이의 활성 형태를 취한다. "활성" 형태란, 엔도좀분해성 리간드가 엔도좀의 파쇄 및/또는 본 발명의 조성물 또는 이의 구성분의 세포의 엔도좀에서 세포질로의 수송을 촉진하는 형태이다. 예시적인 엔도좀분해성 리간드로는, GALA 펫타이드(Subbarao et al., Biochemistry, 1987, 26: 2964-2972), EALA 펫타이드(Vogel et al., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 1581-1586), 및 이들의 유도체(Turk et al., Biochem. Biophys. Acta, 2002, 1559: 56-68)를 포함한다. 일 구현예에서, 엔도좀분해성 구성분은 pH 변화에 반응하여 전하의 변화 또는 양성자화를 수행할 화학적 기(예를 들어, 아미노산)를 포함한다. 엔도좀분해성 구성분은 선형 또는 분지형일 수 있다.

[0210] 리간드는 수송, 혼성화, 및 특이성을 향상시킬 수 있으며, 또한 생성되는 천연 또는 변형된 올리고리보뉴클레오타이드, 또는 본원에서 기술되는 단량체 및/또는 천연 또는 변형된 리보뉴클레오타이드의 조합을 포함하는 중합체성 분자의 뉴클레아제 내성을 향상시킬 수 있다.

[0211] 리간드는 일반적으로, 예를 들어 흡수 증대를 위한 치료 변형제; 예를 들어 분포를 모니터링하기 위한 진단 화합물 또는 리포터 기; 가교제; 및 뉴클레아제-내성 부여 모이어티를 포함할 수 있다. 일반적인 예로는, 지질, 스테로이드, 비타민, 당, 단백질, 펫타이드, 폴리아민, 및 펫타이드 모방체를 포함한다.

[0212] 리간드는 자연적으로 존재하는 성분, 예컨대 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질단백질(LDL), 고밀도 지질단백질(HDL), 또는 글로불린); 탄수화물(예를 들어, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 이눌린, 사이클로텍스트린 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한, 제조합 또는 합성 분자, 예컨대 합성 중합체, 예를 들어, 합성 폴리아미노산, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 앱타머(aptamer))일 수 있다. 폴리아미노산의 예로는, 폴리아미노산을 포함하며, 폴리리신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락타이드-코-글리콜화된) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체 (HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예로는, 폴리에틸렌이민, 폴리리신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩타이드-폴리아민, 펫티도미메틱 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파 나선형 펫타이드를 포함한다.

[0213] 리간드는 또한, 신장 세포와 같은 특정 유형의 세포에 결합하는, 표적화 기, 예를 들어, 세포 또는 조직 표적화제제, 예를 들어, 텍틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어, 항체를 포함할 수 있다. 표적화기는 티로트로핀, 멜라노트로핀, 텍틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 글리코실화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비오틴, RGD 펫타이드, RGD 펫타이드 모방체 또는 앱타머일 수 있다. 표 2는 리간드 및 이들과 관련된 수용체들을 타겟으로 하는 일부 예들을 보여주고 있다.

[0214] 리간드의 다른 예로는, 염료, 삽입(intercalating) 제제(예를 들어, 아크리딘), 가교제(예를 들어, 프소랄렌(psoralene), 미토마이신 C), 포피린(TPPC4, 텍사피린(texaphyrin), 사피린(Sapphyrin)), 폴리사이클릭 방향족 탄화수소(예를 들어, 폐나진, 디하이드로폐나진), 인공 엔도뉴클레아제 또는 킬레이트제(예를 들어, EDTA), 친유성 분자, 예를 들어, 콜레스테롤, 담즙산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-0(헥사데실)글리세롤, 게라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올(borneol), 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스트산, 03-(올레일)리토콜릭산, 03-(올레일)콜레닉산, 디메톡시트리틸, 또는 폐녹사진) 및 펫타이드 접합제(예를 들어, 안테나페디아 펫타이드, Tat 펫타이드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 머캅토, PEG(예를 들어, PEG-40K), MPEG, [MPEG]2, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성표지 마커, 효소, 헵тен(예를 들어, 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예를 들어, 아스파린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예를 들어, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 접합체, 테트라아자마크로사이클의 Eu<sup>3+</sup> 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.

[0215] 리간드는, 암세포, 내피 세포 또는 뼈 세포와 같은 특정 유형의 세포에 결합하는, 단백질, 예를 들어, 당단백질, 또는 펫타이드, 예를 들어, 코-리간드에 대해 특이적인 친화성을 가지는 분자, 또는 항체, 예를

들어, 항체이다. 리간드는 또한, 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 이들은 또한, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 또는 앱타머와 같은 비-펩티드성 화학종을 포함할 수도 있다. 리간드는 예를 들어, 리포폴리사카라이드, p38 MAP 키나제의 활성화제, 또는 NF- $\kappa$ B의 활성화제일 수 있다.

[0216] 리간드는 세포의 세포클력을 봉괴함으로써, 예를 들어 세포의 미세소관, 미세섬유 및/또는 중간 섬유를 봉괴함으로써 mRNA 제제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 약물과 같은 성분일 수 있다. 약물은 예를 들어, 타xon(taxon), 빙크리스틴(vincristine), 빙블라스틴(vinblastine), 사이토칼라신(cytochalasin), 노코다졸(nocodazole), 앤플라키놀리드(japlakinolide), 라트룬쿨린 A(latrunculin A), 팔로이딘(phalloidin), 스위홀라이드 A(swinholide A), 인다노신(indanocine), 또는 마이오세르빈(myoservin)일 수 있다.

[0217] 리간드는 예를 들어, 염증 반응을 활성화시킴으로써 올리고뉴클레오타이드의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있다. 이런 효과를 가지는 예시적인 리간드로는, 종양 괴사 인자 알파(TNF알파), 인터루킨-1 베타, 또는 감마 인터페론을 포함한다.

[0218] 일 양태에서, 리간드는 지질 또는 지질-기재 분자이다. 이런 지질 또는 지질-기재 분자는 바람직하게는 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 일부민(HSA)에 결합한다. HSA 결합 리간드는, 신체의 비-신장 타겟 조직과 같은 타겟 조직에의 접합을 분포시킬 수 있다. 예를 들어, 타겟 조직은 간의 실질 세포를 비롯하여 간일 수 있다. HSA에 결합할 수 있는 기타 분자가 또한 리간드로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센(naproxen) 또는 아스피린이 사용될 수 있다. 지질 또는 지질-기재 리간드는, (a) 접합체의 분해에 대한 내성을 증가시키며, (b) 표적화 또는 타겟 세포 또는 세포막에의 수송을 증가시키며, 및/또는 (c) HSA와 같은 혈청 단백질에의 결합을 조정하는 데 사용될 수 있다.

[0219] 지질-기재 리간드는 타겟 조직에의 접합체의 결합을 조정, 예를 들어 조절하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, HSA에 보다 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기재 리간드는 신장으로 표적화되는 경향이 낮으며 따라서 신체로부터 소거되는 경향도 낮을 것이다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기재 리간드는 신장에의 접합을 표적화하는 데 사용될 수 있다.

[0220] 바람직한 구현예에서, 지질-기재 리간드는 HSA에 결합한다. 바람직하게는, 이는, 접합이 바람직하게는 비-신장 조직에 분포되도록 충분한 친화성으로 HSA에 결합한다. 그러나, 이 친화성은 HSA-리간드 결합이 역행될 수 없을 정도로 강하지 않은 것이 바람직하다.

[0221] 또 다른 바람직한 구현예에서, 지질-기재 리간드는 HSA에 약하게 결합하거나 또는 전혀 결합하지 않아, 접합체는 바람직하게는 신장에 분포될 것이다. 신장 세포를 타겟으로 하는 기타 모이어티는 또한, 지질-기재 리간드 대신에 또는 이에 더하여 사용될 수 있다.

[0222] 또 다른 양태에서, 리간드는 증식 세포와 같은 타겟 세포에 의해 취해지는 비타민과 같은 모이어티이다. 이들은 특히, 암세포와 같은 악성 유형 또는 비-악성 유형의 세포의 불필요한 세포 증식을 특징으로 하는 장애를 치료하는 데 유용하다. 예시적인 비타민으로는, 비타민 A, E, 및 K를 포함한다. 기타 예시적인 비타민으로는, 암세포에 의해 취해지는 B 비타민, 예를 들어, 엽산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는 기타 비타민 또는 영양소를 포함한다. 또한, HAS, 저밀도 지질단백질(LDL) 및 고밀도 지질단백질(HDL)이 포함된다.

[0223] 또 다른 양태에서, 리간드는 세포-투과 제제, 바람직하게는 나선형(helical) 세포-투과 제제이다. 바람직하게는, 제제는 양친매성이다. 예시적인 제제는 tat 또는 안테노페디아(antennopedia)와 같은 웨타이드이다. 제제가 웨타이드인 경우, 이는 웨타이드(peptidylmimetic), 인버토머(invertomer), 비-웨타이드 또는 슈도-웨타이드 결합 및 D-아미노산의 사용을 비롯하여 변형될 수 있다. 나선형 제제는 바람직하게는 알파-나선형 제제로서, 바람직하게는 친유성 및 소유성(lipophobic) 상을 가진다.

[0224] 리간드는 웨타이드 또는 웨타이드미메틱일 수 있다. 웨타이드미메틱(본원에서 올리고웨타이드미메틱으로도 지칭됨)은 천연 웨타이드와 유사한 한정된 3차원 구조로 폴딩될 수 있는 분자이다. 웨타이드 또는 웨타이드미메틱 모이어티는 약 5개 내지 50개 아미노산 길이, 예를 들어, 약 5개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 또는 50개 아미노산 길이일 수 있다. 웨타이드 또는 웨타이드미메틱은 예를 들어, 세포 투과 웨타이드, 양이온성 웨타이드, 양친매성 웨타이드, 또는 소수성 웨타이드(예를 들어, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 이루어짐)일 수 있다. 웨타이드 모이어티는 엔드리머 웨타이드, 속박된(constrained) 웨타이드 또는 가교된 웨타이드일 수 있다. 다른 대안에서, 웨타이드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 웨타이드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP을 가지는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예를

들어, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP)는 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 웨타이드 모이어티는 "전달" 웨타이드일 수 있으며, 이는 세포막을 가로질러 웨타이드, 올리고뉴클레오타이드, 및 단백질을 포함하는 거대 극성 분자를 가질 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKRRQRRPPQ) 및 초파리 안테나페디아(Drosophila Antennapedia) 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK)의 서열은 전달 웨타이드로서 작용할 수 있는 것으로 확인되었다. 웨타이드 또는 웨티도미메틱은, 과지-디스플레이 라이브러리 또는 원-비드-원-화합물(OBOC) 조합 라이브러리로부터 동정되는 웨타이드와 같이, DNA의 랜덤 서열에 의해 코딩될 수 있다(Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991). 바람직하게는 혼입된 단량체 단위를 통해 tRNA 제제에 테터링된 웨타이드 또는 웨티도미메틱은, 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-웨타이드, 또는 RGD 모방체와 같은 세포 표적화 웨타이드이다. 웨타이드 모이어티는 약 5개 아미노산 내지 약 40개 아미노산 길이의 범위일 수 있다. 웨타이드 모이어티는 예컨대 안정성을 높이거나 또는 형태적 특성을 지시하기 위해 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에 기술한 구조적 변형 중 임의의 변형이 이용될 수 있다. RGD 웨타이드 모이어티는 내피 종양 세포 또는 유방암 종양 세포와 같은 종양 세포를 타겟으로 하는 데 사용될 수 있다(Zitzmann et al., Cancer Res., 62:5139-43, 2002). RGD 웨타이드는 tRNA 제제를 폐, 신장, 비장 또는 간을 비롯한 기타 다양한 조직의 종양으로 표적화하는 것을 촉진할 수 있다(Aoki et al., Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). 바람직하게는, RGD 웨타이드는 tRNA 제제를 신장에게 표적화하는 것을 촉진할 것이다. RGD 웨타이드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 특정 조직으로의 표적화를 촉진하기 위해 글리코실화되거나 또는 메틸화되는 것과 같이 변형될 수 있다. 예를 들어, 글리코실화된 RGD 웨타이드는 tRNA 제제를  $\alpha$  v  $\beta_3$ 를 발현하는 종양 세포에 전달할 수 있다(Haubner et al., Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001). 타겟 마커가 증식 세포에 농화된 웨타이드가 사용될 수 있다. 예를 들어, RGD 함유 웨타이드 및 웨티도미메틱은 암세포, 특히 인테그린을 제시하는 세포를 타겟으로 할 수 있다. 따라서, 당업자는 RGD 웨타이드, RGD 함유 사이클릭 웨타이드, D-아미노산을 포함하는 RGD 웨타이드, 뿐만 아니라 합성 RGD 모방체를 사용할 수 있다. RGD 외에도, 당업자는 인테그린 리간드를 표적화하는 기타 모이어티를 사용할 수 있다. 일반적으로, 이런 리간드는 증식 세포 및 혈관신생을 조절하는 데 사용될 수 있다. 이런 유형의 바람직한 접합은, PECAM-1, VEGF, 또는 기타 암 유전자, 예를 들어, 본원에서 기술된 암 유전자를 타겟으로 하는 리간드이다.

[0225] "세포 투과 웨타이드"는 박테리아 세포 또는 진균류 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유류 세포와 같은 세포를 투과할 수 있는 웨타이드이다. 미생물 세포-투과성 웨타이드는 예를 들어,  $\alpha$ -나선형 선형 웨타이드(예를 들어, LL-37 또는 Ceropin P1), 이황화 결합-함유 웨타이드(예를 들어,  $\alpha$ -데펜신,  $\beta$ -데펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 지배(dominating) 아미노산을 단지 1개 또는 2개 함유하는 웨타이드(예를 들어, PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 투과 웨타이드는 또한, 핵 위치화 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 세포 투과 웨타이드는 또한, 핵 위치화 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 세포 투과 웨타이드는 SV40 거대 T 항원의 NLS 및 HIV-1 gp41의 융합 웨타이드 도메인으로부터 유래되는 MPG와 같은 바이파티드(bipartite) 양친매성 웨타이드일 수 있다(Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

[0226] 일 구현예에서, 표적화 웨타이드는 양친매성  $\alpha$ -나선형 웨타이드일 수 있다. 예시적인 양친매성  $\alpha$ -나선형 웨타이드로는, 세크로핀(cecropin), 라이코톡신(lycotoxin), 파라다신(paradaxin), 부포린(buforin), CPF, 봄비닌-유사(bombinin-like) 웨타이드(BLP), 카렐리시딘(cathelicidin), 세라토톡신(ceratotoxin), S. clava) 웨타이드, 하그피쉬 장 항균 웨타이드(hagfish intestinal antimicrobial peptide)(HFIAP), 마가이닌(magainine), 브레비닌-2(brevinin-2), 데르마셉틴(dermaseptin), 멜리틴(melittin), 플레우로시딘(pleurocidin), H2A 웨타이드, 제노푸스(Xenopus) 웨타이드, 에스쿨렌티니스-1(esculentinis-1), 및 캐린(caerin)이 포함되나, 이로 한정되지 않는다. 다수의 인자들은 바람직하게는, 나선형 안정성의 온전성(integrity)을 유지하는 것으로 여겨질 수 있다. 예를 들어, 최대 수의 나선 안정화 잔기가 이용될 것이며(예를 들어, leu, ala, 또는 lys), 최소 수의 나선 탈안정화 잔기가 이용될 것이다(예를 들어, 프롤린, 또는 사이클릭 단량체성 단위). 캡핑 잔기가 고려될 것이며, 예를 들어, Gly은 예시적인 N-캡핑 잔기이며 및/또는 C-말단 아미드화가 사용되어 나선을 안정화시키기 위한 여분의 H-결합을 제공할 수 있다. i $\pm$ 3, 또는 i $\pm$ 4번 위치에 의해 분리된, 반대 전하를 가진 잔기들 간의 염 달리의 형성은 안정성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 리신, 아르기닌, 호모-아르기닌, 오르니틴 또는 히스티딘과 같은 양이온성 잔기는 음이온성 잔기인 글루타메이트 또는 아스파테이트와 염 달리를 형성할 수 있다.

[0227] 웨타이드 및 웨티도미메틱 리간드는, 자연적으로 존재하는 웨타이드 또는 변형된 웨타이드, 예를 들어, D 또는 L 웨타이드;  $\alpha$ ,  $\beta$ , 또는  $\gamma$  웨타이드; N-메틸 웨타이드; 아자웨타이드; 하나 이상의 아미드를 가지는 웨타이드, 즉, 하나 이상의 우레아, 티오우레아, 카르바메이트, 또는 설포닐 우레아 결합으로 치환된 연결을 가진 웨

타이드; 또는 사이클릭 펩타이드를 가진 것들을 포함한다.

[0228] 표적화 리간드는 특정 수용체를 표적화할 수 있는 임의의 리간드일 수 있다. 예로는, 폴레이트, GaINAc, 갈락토스, 만노스, 만노스-6P, GaINAc 클러스터, 만노스 클러스터, 갈락토스 클러스터와 같은 당의 클러스터, 또는 앱타미이다. 클러스터는 당 단위 2개 이상의 조합이다. 표적화 리간드는 또한, 인테그린 수용체 리간드, 케모카인 수용체 리간드, 트랜스페린, 비오틴, 세로토닌 수용체 리간드, PSMA, 엔도텔린, GCPPII, 소마토스타틴, LDL 및 HDL 리간드를 포함한다. 리간드는 또한, 앱타미와 같은 핵산을 기재로 할 수 있다. 앱타미는 비변형될 수 있거나, 또는 본원에서 개시되는 변형의 조합을 가질 수 있다.

[0229] 엔도좀 방출제로는, 이미다졸, 폴리이미다졸 또는 올리고이미다졸, PEI, 펩타이드, 융합형성 펩타이드, 폴리카르복실레이트, 폴리아양이온, 마스킹된(masked) 올리고 또는 폴리 양이온 또는 음이온, 아세탈, 폴리아세탈, 케탈/폴리케탈, 오르토에스테르, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 중합체, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 텐드리머를 포함한다.

[0230] PK 조절제는 약동학적 조절제를 나타낸다. PK 조절제로는, 친유성체(lipophile), 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩타이드, 단백질 결합체, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적인 PK 조절제로는, 클레스테롤, 지방산, 담즙산, 리토콜리산, 디알킬글리세라이드, 디아실글리세라이드, 인지질, 스피고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 또한 혈청 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 백본에서 포스포로티오에이트 결합을 복수 개로 포함하는 약 5개 염기, 10개 염기, 15개 염기 또는 20개 염기의 올리고뉴클레오타이드와 같은 짧은 올리고뉴클레오타이드는 또한, 본 발명에서 리간드로서(예를 들어, PK 조절 리간드로서) 용이하다.

[0231] 또한, 혈청 구성분(예를 들어, 혈청 단백질)에 결합하는 앱타미는 또한, 본 발명에서 PK 조절 리간드로서 용이하다.

[0232] 본 발명에 용이한 기타 리간드 접합체는, 2004년 10월 10일에 출원된 미국 특허 출원 USSN: 10/916,185; 2004년 9월 21일에 출원된 USSN: 10/946,873; 2007년 8월 3일에 출원된 USSN: 10/833,934; 2005년 4월 27일에 출원된 USSN: 11/115,989 및 2007년 11월 21일에 출원된 USSN: 11/944,227에 기술되어 있으며, 이들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함되어 있다.

[0233] 2개 이상의 리간드가 존재하는 경우, 리간드는 모두 동일한 특성을 가질 수 있으며, 모두 서로 다른 특성들을 가질 수 있거나, 또는 일부 리간드들은 동일한 특성들을 가지는 한편 다른 것들은 서로 다른 특성들을 가진다. 예를 들어, 리간드는 표적화 특성을 가지거나, 엔도좀분해성 활성을 가지거나, 또는 PK 조절 특성을 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 리간드들은 모두 서로 다른 특성들을 가진다.

[0234] 리간드는 3' 말단, 5' 말단, 및/또는 내부 위치와 같은 다양한 위치에서 올리고뉴클레오타이드에 결합될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 리간드는 본원에서 기술되는 캐리어와 같은 개입 테터를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 리간드 또는 테터링된 리간드는, 단량체가 성장중인 가닥에 혼입되는 경우, 상기 단량체 상에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 리간드는, "전구체" 단량체가 성장중인 가닥에 혼입된 후에, 상기 "전구체" 단량체에 커플링을 통해 혼입될 수 있다. 예를 들어, 예를 들어, 아미노-말단화된 테터를 가진(즉, 관련된 리간드를 가지지 않는) 단량체, 예를 들어, TAP-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>는 성장중인 올리고뉴클레오타이드 가닥에 혼입될 수 있다. 후속적인 작업에서, 즉, 전구체 단량체를 가닥에 삽입한 후, 친전자성 기를 가지는 리간드, 예를 들어, 펜타플루오로페닐 에스테르 또는 알데하이드 기는 후속해서, 전구체 단량체의 테터의 말단 친핵성 기와 함께 리간드의 친전자성 기를 커플링함으로써 전구체 단량체에 부착될 수 있다.

[0235] 또 다른 예에서, 클럭 화학 반응에 참여하는데 적절한 화학 기를 가지는 단량체, 예를 들어, 아자이드 또는 알카인 말단화된 테터/링커가 혼입될 수 있다. 후속적인 작업에서, 즉, 전구체 단량체를 가닥에 삽입한 후, 알카인 또는 아자이드와 같은 상보적인 화학 기를 가지는 리간드는 알카인 및 아자이드를 함께 커플링함으로써 전구체 단량체에 부착될 수 있다.

[0236] 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 경우, 리간드는 한쪽 가닥 또는 양쪽 가닥에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 센스 가닥에 접합된 리간드를 포함한다. 다른 구현예에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 안티센스 가닥에 접합된 리간드를 포함한다.

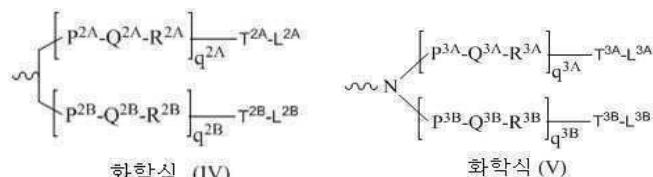
[0237] 일부 구현예에서, 리간드는 핵산 분자의 뉴클레오베이스, 당 모이어티, 또는 뉴클레오사이드간 결합에 접합될 수 있다. 퓨린 뉴클레오베이스 또는 이의 유도체에의 접합은 엔도사이클릭 원자 및 엑소사이클릭 원자를 비롯한

임의의 위치에서 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 퓨린 뉴클레오베이스의 2-위치, 6-위치, 7-위치, 또는 8-위치는 접합 모이어티에 부착된다. 피리미딘 뉴클레오베이스 또는 이의 유도체에의 접합은 임의의 위치에서 발생할 수도 있다. 일부 구현예에서, 피리미딘 뉴클레오베이스의 2-위치, 5-위치, 및 6-위치는 접합 모이어티로 치환될 수 있다. 뉴클레오사이드의 당 모이어티에의 접합은 임의의 탄소 원자에서 발생할 수 있다. 접합 모이어티에 부착될 수 있는 당 모이어티의 예시적인 탄소 원자는 2', 3', 및 5' 탄소 원자를 포함한다. 1' 위치는 또한, 무염기(abasic) 잔기와 같은 접합 모이어티에 부착될 수도 있다. 뉴클레오사이드간 결합은 또한, 접합 모이어티를 가질 수 있다. 인-함유 결합의 경우(예를 들어, 포스포디에스테르, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오테이트, 포스포로아미레이트 등), 접합 모이어티는 인 원자, 또는 인 원자에 결합된 O, N, 또는 S 원자에 직접 부착될 수 있다. 아민-함유 또는 아미드-함유 뉴클레오사이드간 결합(예를 들어, PNA)의 경우, 접합 모이어티는 아민 또는 아미드의 질소 원자 또는 인접한 탄소 원자에 부착될 수 있다.

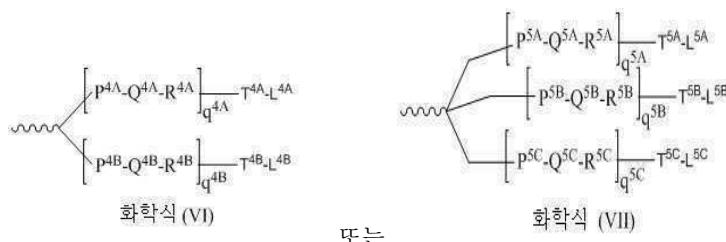
[0238] RNA 간섭 분야에서 임의의 적절한 리간드가 사용될 수 있지만, 리간드는 전형적으로 탄수화물, 예를 들어 단당류(예컨대 GaINAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 다당류이다.

[0239] 리간드를 핵산에 접합시키는 링커로는 전술한 것들을 포함한다. 예를 들어, 리간드는, 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GaINAc (N-아세틸글루코사민) 유도체일 수 있다.

[0240] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 2가 및 3가 분지형 링커에 접합되며 이로는 화학식 (IV) 내지 화학식 (VII)에 나타낸 구조들을 포함하며:



[0241]



[0242]

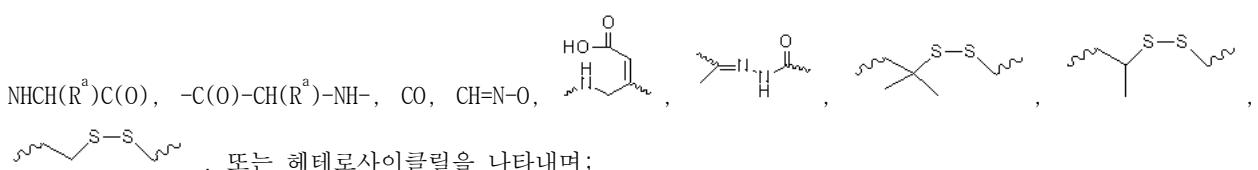
식에서,

[0244]  $q^{2A}$ ,  $q^{2B}$ ,  $q^{3A}$ ,  $q^{3B}$ ,  $q^{4A}$ ,  $q^{4B}$ ,  $q^{5A}$ ,  $q^{5B}$  및  $q^{5C}$ 는 각각 독립적으로 0 내지 20을 표시하며, 반복 단위는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며;

[0245]  $P^{2A}$ ,  $P^{2B}$ ,  $P^{3A}$ ,  $P^{3B}$ ,  $P^{4A}$ ,  $P^{4B}$ ,  $P^{5A}$ ,  $P^{5B}$ ,  $P^{5C}$ ,  $T^{2A}$ ,  $T^{2B}$ ,  $T^{3A}$ ,  $T^{3B}$ ,  $T^{4A}$ ,  $T^{4B}$ ,  $T^{5B}$ ,  $T^{5C}$ 는 각각 독립적으로 부재이거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH 또는 CH<sub>2</sub>O이며;

[0246]  $Q^{2A}$ ,  $Q^{2B}$ ,  $Q^{3A}$ ,  $Q^{3B}$ ,  $Q^{4A}$ ,  $Q^{4B}$ ,  $Q^{5A}$ ,  $Q^{5B}$ ,  $Q^{5C}$ 는 각각 독립적으로 부재이거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sup>N</sup>), C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 방해를 받거나 또는 종료될 수 있으며;

[0247]  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ 는 각각 독립적으로 부재이거나, NH, O, S, CH<sub>2</sub>, C(O)O, C(O)NH,

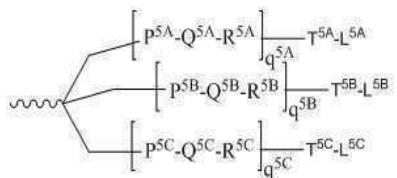


[0248]  $L^{2A}$ ,  $L^{2B}$ ,  $L^{3A}$ ,  $L^{3B}$ ,  $L^{4A}$ ,  $L^{4B}$ ,  $L^{5A}$ ,  $L^{5B}$  및  $L^{5C}$ 는 리간드를 나타내는데; 즉, 각각 독립적으로 단당류(예컨대

GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 다당류, 올리고당류, 또는 다당류이며; 및

[0249] R<sup>a</sup>는 H 또는 아미노산 측쇄이다.

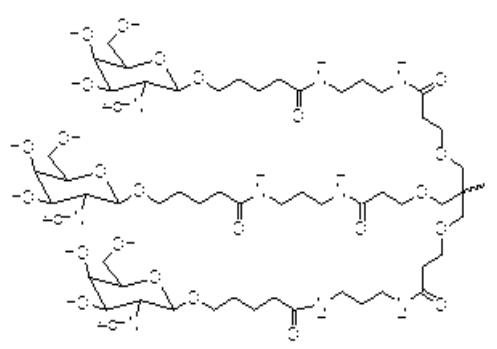
[0250] 3가 접합 GalNAc 유도체는 특히, 화학식 (VII)의 것과 같은 타겟 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제와 함께 사용하기에 유용하며:



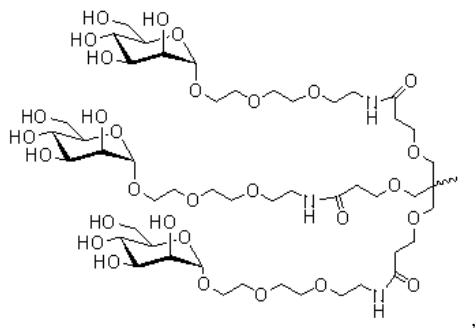
화학식 (VII)

[0252] 식에서, L<sup>5A</sup>, L<sup>5B</sup> 및 L<sup>5C</sup>는 단당류, 예컨대 GalNAc 유도체이다.

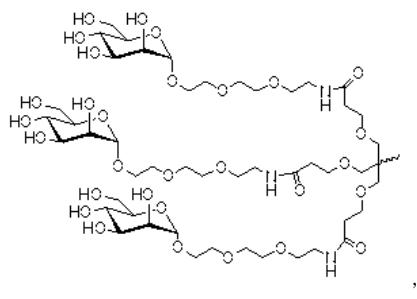
[0253] GalNAc 유도체를 접합시키는 적절한 2가 및 3가 분지형 링커의 예로는, 하기의 화합물을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:



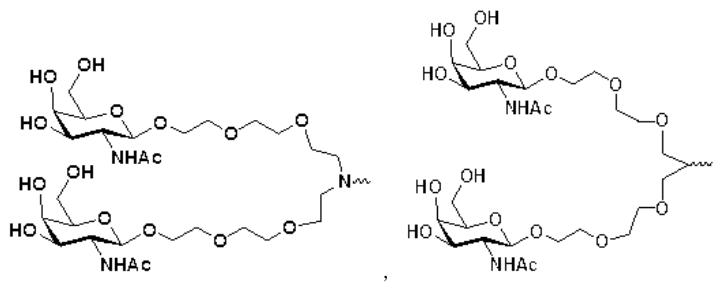
[0254],



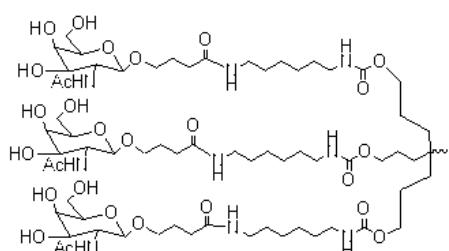
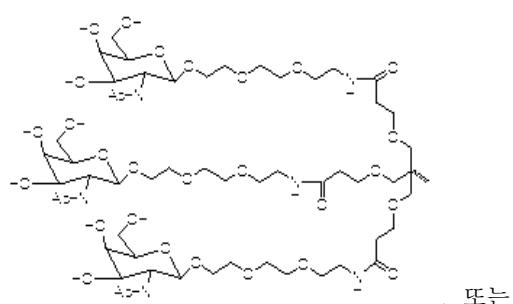
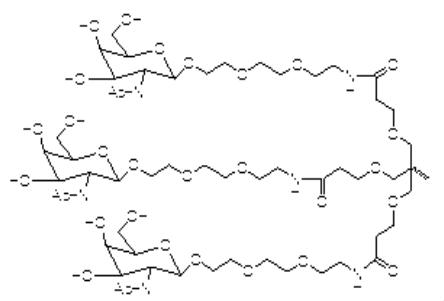
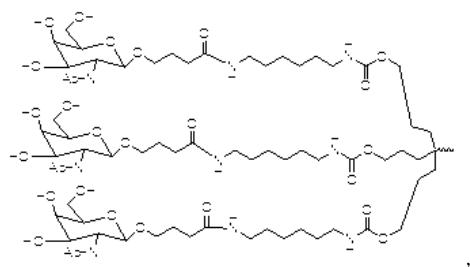
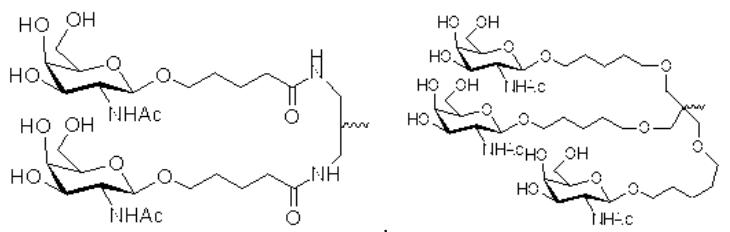
[0255]



[0256]



[0257]



정의

[0263] 본원에서, 용어 "dsRNA", "siRNA" 및 "iRNA" 제제는 타겟 RNA, 예를 들어, mRNA, 예를 들어, 단백질을 코딩하는 유전자의 전사체의 사일런싱을 매개할 수 있는 제제와 상호교환적으로 사용된다. 편의상, 이런 mRNA는 본원에서 사일런싱되는 mRNA로도 지칭된다. 이런 유전자는 또한 타겟 유전자로도 지칭된다. 일반적으로, 사일런싱되는 RNA는 내인성 유전자 또는 병원체 유전자이다. 또한, mRNA 이외의 RNA, 예를 들어, tRNA, 및 바이러스 RNA가 또한 표적화될 수 있다.

[0264] 본원에서, 문구 "RNAi를 매개한다"는, 타겟 RNA를 서열 특이적 방식으로 사일런싱시키는 능력을 지칭한다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 사일런싱은 RNAi 머신리(machinery) 또는 공정 및 가이드 RNA, 예를 들어, 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드로 이루어진 siRNA 제제를 사용하는 것으로 여겨진다.

[0265] 본원에서, "특이적으로 혼성화할 수 있는" 및 "상보적인"은, 안정하고 특이적인 결합이 본 발명의 화합물과 타

겟 RNA 분자 간에 발생하도록 충분한 정도의 상보성을 지시하는 데 사용되는 용어이다. 특이적 결합은, 특이적 결합이 바람직한 조건 하에, 즉, 분석법 또는 치료적 치료의 경우 생리학적 조건 하에, 또는 시험관 내 분석법의 경우 분석법이 수행되는 조건 하에, 올리고머 화합물이 비-타겟 서열에 비-특이적 결합하는 것을 피하기 위해 충분한 정도의 상보성을 필요로 한다. 비-타겟 서열은 전형적으로, 뉴클레오타이드 5개 이상이 차이난다.

[0267] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 타겟 mRNA와 같은 타겟 RNA에 "충분히 상보적"이어서, dsRNA 제제는 타겟 mRNA에 의해 코딩되는 단백질의 생성을 사일런싱시킨다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 타겟 mRNA와 같은 타겟 RNA에 "정확하게 상보적"이며, dsRNA 듀플렉스 제제는 어닐링되어, 예를 들어 정확한 상보성 영역에서 왓슨-크릭 염기쌍만으로 만들어진 하이브리드를 형성할 수 있다. "충분히 상보적인" 타겟 RNA는 타겟 RNA에 정확히 상보적인 내부 영역(예를 들어, 10개 이상의 뉴클레오타이드)을 포함할 수 있다. 더욱이, 일부 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 단일-뉴클레오타이드 차이를 특이적으로 구별한다. 이 경우, dsRNA 제제는, 정확한 상보성이 (예를 들어, 7개의 뉴클레오타이드 내의) 영역에서 발견되는 경우 RNAi를 막게 할 뿐이다.

[0268] 본원에서, 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 예를 들어, 100개, 200개, 300개, 또는 400개 미만의 뉴클레오타이드 길이의 핵산 분자(RNA 또는 DNA)를 지칭한다.

[0269] 용어 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬"은, 지시된 수의 탄소 원자를 포함하며 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 및 불포화된 비-방향족 탄화수소 사슬을 지칭하며(이들로는 프로필, 알릴, 또는 프로파길을 포함하나, 이로 한정되지 않음), 이는 선택적으로는 N, O, 또는 S가 삽입되어 있을 수 있다. 예를 들어, C1-C10은, 1개 내지 10개(종점 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있는 기를 말한다. 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬렌"은 2가 알킬(즉, -R-)을 지칭한다. 용어 "알킬렌디옥소"는 -O-R-O- 구조의 2가 화학종을 지칭하며, 여기서 R은 알킬렌을 나타낸다. 용어 "아미노알킬"은 아미노로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "마캡토"는 -SH 라디칼을 지칭한다. 용어 "티오알콕시"는 -S-알킬 라디칼을 지칭한다.

[0270] 용어 "아릴"은 6-탄소 모노사이클릭 또는 10-탄소 바이사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 각 고리의 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 아릴기의 예로는, 페닐, 나프틸 등을 포함한다. 용어 "아릴알킬" 또는 용어 "아르알킬"은 아릴로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "아릴알콕시"는 아릴로 치환된 알콕시를 지칭한다.

[0271] 본원에서, 용어 "사이클로알킬"은, 3개 내지 12개의 탄소, 예를 들어, 3개 내지 8개의 탄소, 및 예를 들어, 3개 내지 6개의 탄소를 포함하는 포화 및 부분적으로 불포화된 환형 탄화수소를 포함하며, 여기서 사이클로알킬기는 또한 선택적으로 치환될 수 있다. 사이클로알킬기로는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0272] 용어 "헤테로아릴"은, 모노사이클릭인 경우 1개 내지 3개의 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1개 내지 6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1개 내지 9개의 헤테로원자를 포함하는, 방향족 5-8원 모노사이클릭, 8-12원 바이사이클릭, 또는 11-14원 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S (예를 들어, 각각 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭인 경우 N, O, 또는 S의 1개 내지 3개, 1개 내지 6개, 또는 1개 내지 9개의 헤테로원자 및 탄소 원자)로부터 선택되며, 각각의 고리 중 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는, 피리딜, 푸릴 또는 푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티오페닐, 또는 티에닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 티아졸릴 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴알킬" 또는 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "헤테로아릴알콕시"는 헤테로아릴로 치환된 알콕시를 지칭한다.

[0273] 용어 "헤테로사이클릴"은, 모노사이클릭인 경우 1개 내지 3개의 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1개 내지 6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1개 내지 9개의 헤테로원자를 포함하는, 비-방향족 5-8원 모노사이클릭, 8-12원 바이사이클릭, 또는 11-14원 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S (예를 들어, 각각 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭인 경우 N, O, 또는 S의 1개 내지 3개, 1개 내지 6개, 또는 1개 내지 9개의 헤테로원자 및 탄소 원자)로부터 선택되며, 각각의 고리 중 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴기의 예로는, 트리졸릴, 테트라졸릴, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 등을 포함한다.

[0274] 용어 "옥소"는 탄소에 부착된 경우 카르보닐을 형성하며, 질소에 부착된 경우 N-옥사이드를 형성하며, 황에 부착된 경우 셀록사이드 또는 셀폰을 형성하는, 산소 원자를 지칭한다.

[0275] 용어 "아실"은 알킬카르보닐, 사이클로알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로사이클카르보닐, 또는 헤�테로아릴카르보닐 치환기를 지칭하며, 이를 중 임의의 것은 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0276] 용어 "치환된"은, 주어진 구조에서 하나 이상의 수소 라디칼을, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 알킬티오알킬, 아릴티오알킬, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 아릴설포닐알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 할로알킬, 아미노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아미노알킬, 아릴아미노알킬, 아미노알킬아미노, 하이드록시, 알콕시알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노카르보닐알킬, 아실, 아르알콕시카르보닐, 카르복실산, 설폰산, 설포닐, 포스폰산, 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로사이클릭, 및 지방족을 포함하나, 이로 한정되지 않는 특정 치환기의 라디칼로 치환하는 것을 지칭한다. 치환기는 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.

#### 분해형 연결 기

[0277] 분해형 연결 기는, 세포 외부에서는 충분히 안정하지만 타겟 세포 내로 들어가는 경우 분해되어, 링커가 함께 고정하고 있는 2개의 파트를 방출하는 것이다. 바람직한 구현예에서, 분해형 연결 기는 피험자의 혈액보다는 (예를 들어, 세포내 조건을 모방하거나 또는 나타내도록 선택될 수 있는) 제1의 대조군 조건 하에서, 또는 (예를 들어, 혈액 또는 혈청에서 발견되는 조건들을 모방하거나 또는 나타내도록 선택될 수 있는) 제2의 대조군 조건 하에서, 타겟 세포에서 적어도 10배 이상, 바람직하게는 적어도 100배 이상 더 빠르게 분해된다.

[0279] 분해형 연결 기는 분해 제제, 예를 들어, pH, 산화환원 퍼텐셜 또는 분해성 분자의 존재에 취약하다. 일반적으로, 분해 제제는 혈청 또는 혈액에서보다 세포 내에서 더욱 만연하거나 보다 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 이런 분해성 제제의 예로는, 환원에 의해 산화환원 분해형 연결 기를 분해할 수 있으며, 세포에 존재하는 예를 들어, 산화 또는 환원 효소 또는 머캅탄과 같은 환원제를 비롯하여 특정 기질에 선택되거나 또는 기질 특이성을 가지지 않는 산화환원 제제; 에스테라제; 엔도좀 또는 산성 환경을 만들 수 있는 제제, 예를 들어, pH가 5 이하로 되게 하는 제제; 일반 산으로서 작용함으로써 산 분해형 연결 기를 가수분해하거나 또는 분해할 수 있는 효소, (기질 특이성을 가진) 웨티다제, 및 포스파타제를 포함한다.

[0280] 이황화 결합과 같은 분해형 연결 기는 pH에 취약할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4이며, 평균 세포내 pH는 약간 더 낮아 약 7.1 내지 7.3의 범위이다. 엔도좀은 5.5 내지 6.0 범위의 보다 산성의 pH를 가지며, 리소좀은 약 5.0의 보다 더 산성인 pH를 가진다. 일부 링커들은 바람직한 pH에서 분해되는 분해형 연결 기를 가질 것이며, 이로써 세포 내에서 리간드로부터 또는 세포의 목적하는 구획으로 양이온성 지질을 방출할 것이다.

[0281] 링커는 특정 효소에 의해 분해될 수 있는 분해형 연결 기를 포함할 수 있다. 링커에 혼입되는 분해형 연결 기의 유형은 표적화되는 세포에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 간 표적화 리간드는 에스테르기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간세포는 에스테라제가 풍부하므로, 링커는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형에서보다 간세포에서 보다 효율적으로 분해될 것이다. 에스테라제가 풍부한 다른 세포 유형으로는, 폐세포, 신피질 세포, 및 고환 세포를 포함한다.

[0282] 웨타이드 결합을 포함하는 링커는, 간세포 및 활막세포와 같이 웨티다제가 풍부한 세포를 표적화하는 경우에 사용될 수 있다.

[0283] 일반적으로, 후보물질 분해형 연결 기의 적합성은 분해성 제제(또는 조건)가 후보물질 연결 기를 분해하는 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 혈액, 또는 기타 비-타겟 조직과 접촉한 경우의 분해에 대해 저항성을 나타내는 능력에 대해 후보물질 분해형 연결 기를 또한 시험하는 것도 바람직할 것이다. 따라서, 당업자는 제1 조건과 제2 조건 사이에서 분해에 대한 상대적인 취약성을 측정할 수 있으며, 제1 조건은 타겟 세포에서의 분해의 지표인 것으로 선택되며 제2 조건은 기타 조직 또는 혈액이나 혈청과 같은 생물학적 유체에서의 분해의 지표인 것으로 선택된다. 평가는 세포 무함유 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물, 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 세포-무함유 또는 배양 조건에서 초기 평가를 하고 전체 동물에서 추가로 평가하여 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보물질 화합물은 혈액 또는 혈청(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)과 비교해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서 적어도 2, 4, 10 또는 100배 더 빠르게 분해된다.

#### 산화환원 분해형 연결 기

[0285] 분해형 연결 기의 일 클래스는 환원 또는 산화 시 분해되는 산화환원 분해형 연결 기이다. 환원에 의해 분해되

는 연결 기의 일례는 디설파이드 연결기(-S-S-)이다. 후보물질인 분해형 연결기가 적절한 "환원 분해형 연결기"이거나 또는 특정 tRNA 모이어티 및 특정 표적화 제제와 사용하기에 적절한지 결정하기 위해, 당업자는 본원에서 기술된 방법을 고찰할 수 있다. 예를 들어, 후보물질은, 타겟 세포와 같은 세포에서 관찰되는 분해의 속도를 모방하는, 디티오프레이톨(DTT) 또는 당해 기술분야에 공지된 시약을 사용하는 기타 환원제와 함께 인큐베이션함으로써 평가될 수 있다. 후보물질은 또한, 혈액 또는 혈청 조건을 모방하는 조건 하에 평가될 수도 있다. 바람직한 구현예에서, 후보물질 화합물은 혈액에서 10% 이하 분해된다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보물질 화합물은, 혈액(또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)과 비교해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서 적어도 2배, 4배, 10배 또는 100배 더 빠르게 분해된다. 후보물질 화합물의 분해 속도는 세포내 배지를 모방하도록 선택된 조건 하에서 표준 효소 카이네티스 분석법을 이용해 측정되며, 세포외 배지를 모방하도록 선택된 조건과 비교될 수 있다.

#### [0286] 포스페이트-기재의 분해형 연결기

[0287] 포스페이트-기재의 분해형 연결기는 인산기를 분해하거나 또는 가수분해하는 제제에 의해 분해된다. 세포에서 인산기를 분해하는 제제의 일례는, 세포에서 포스파타제와 같은 효소이다. 포스페이트-기재의 연결 기의 예는, -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-이다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O-, -S-P(S)(H)-O-, -O-P(S)(H)-S-이다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-이다. 이들 후보물질은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다.

#### [0288] 산 분해형 연결기

[0289] 산 분해형 연결기는 산성 조건 하에 분해되는 연결 기이다. 바람직한 구현예에서, 산 분해형 연결기는, pH가 약 6.5 이하(예를 들어, 약 6.0, 5.5, 5.0 이하)인 산성 환경에서, 또는 일반 산(general acid)으로서 작용할 수 있는 효소와 같은 제제에 의해 분해된다. 세포에서, 엔도좀 및 리소좀과 같이 pH가 낮은 특정 세포소기관은 산 분해형 연결 기에 대해 분해 환경을 제공할 수 있다. 산 분해형 연결 기의 예로는, 하이드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 산 분해 기는 화학식  $-C=NN-$ ,  $C(O)O$ , 또는  $-OC(O)$ 을 가질 수 있다. 바람직한 구현예는, 에스테르의 산소에 부착된 탄소(알콕시기)가 아릴기, 치환된 알킬기, 또는 디메틸 펜틸 또는 t-부틸과 같은 3차 알킬기인 경우이다. 이들 후보물질은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다.

#### [0290] 에스테르-기재의 연결기

[0291] 에스테르-기재의 분해형 연결기는 세포에서 에스테라제(esterase) 및 아미다제와 같은 효소에 의해 분해된다. 에스테르-기재의 분해형 연결기의 예로는, 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 에스테르 분해형 연결기는 화학식  $-C(O)O-$ , 또는  $-OC(O)-$ 를 가진다. 이들 후보물질은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다.

#### [0292] 웨타이드-기재의 분해 기(peptidic-based cleaving group)

[0293] 웨타이드-기재의 분해형 연결기(linking group)는 세포에서 웨타다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 분해된다. 웨타이드-기재의 분해형 연결기는 아미노산들 사이에 형성되어 올리고웨타이드(예를 들어, 디웨타이드, 트리웨타이드 등) 및 폴리웨타이드를 제공하는 웨타이드 결합이다. 웨타이드-기재의 분해 기는 아미드기( $-C(O)NH-$ )를 포함하지 않는다. 아미드기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 간에 형성될 수 있다. 웨타이드 결합은 아미노산들 간에 형성되어 웨타이드 및 단백질을 제공하는 아미드 결합의 특수한 유형이다. 웨타이드-기재의 분해 기는 일반적으로, 아미노산들 간에 형성되어 웨타이드 및 단백질을 제공하는 웨타이드 결합(즉, 아미드 결합)으로 한정되며, 전체의 아미드 작용기를 포함하지 않는다. 웨타이드-기재의 분해형 연결기는 화학식  $-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-$ 를 가지며, 여기서, RA 및 RB는 2개의 인접한 아미노산의 R 기이다. 이들 후보물질들은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다. 본원에서, "탄수화물"은, 그 자체가 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 (선형, 분지형 또는 환형일 수 있는) 6개 이상의 탄소 원자를 가진 하나 이상의 단당류 단위로 이루어진 탄수화물 모이어티를 이의 일부로서 가지는 화합물이다. 대타겟인 탄수화물로는, 당(단당류, 이당류, 삼당

류 및 약 4개 내지 9개의 단당류 단위를 포함하는 올리고당류), 및 전분, 글리코겐, 셀룰로스 및 다당류 겹과 같은 다당류를 포함한다. 특정 단당류는 C5 이상의(바람직하게는 C5 내지 C8) 당을 포함하며; 이당류 및 삼당류는 단당류 단위(바람직하게는 C5 내지 C8)를 2개 또는 3개 포함한다.

#### [0294] 다른 구현예들

또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형되었다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥에서의 변형은 각각 독립적으로, 서로 다른 변형을 2가지 이상 포함한다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥의 변형 패턴은 센스 가닥의 변형 패턴에 대해 하나 이상의 뉴클레오타이드가 이동된 것이다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 2개 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 센스 가닥의 분해 부위에서 발생하는 모티프의 변형은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하는 모티프의 변형과 상이하다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 12개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥의 분해 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 추가로 포함할 수 있으며, 이때 하나 이상의 부가적인 모티프는, 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 3개의 2'-F 변형으로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 추가로 포함할 수 있으며, 이때 하나 이상의 부가적인 모티프는, 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 3개의 2'-O-메틸 변형으로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 2'-F 변형을 가진 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 변형을 가진 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다.

[0300] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 완충액에서 투여된다.

[0301] 일 구현예에서, 본원에서 기술되는 siRNA 화합물은 피험자에게 투여하기 위해 제형될 수 있다. 제형된 siRNA 조

성물은 여러 가지 상태를 취할 수 있다. 일부 예들에서, 조성물은 적어도 부분적으로 결정질이거나, 균일하게 결정질이거나, 및/또는 무수(예를 들어, 80%, 50%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이 물임)일 수 있다. 또 다른 예에서, siRNA는 수성상에 존재하는데, 예를 들어, 물을 포함하는 용액에 존재한다.

[0302] 수성상 또는 결정질 조성물은, 예를 들어, 리포좀(특히, 수성상의 경우) 또는 입자(예를 들어, 마이크로입자가 결정질 조성물에 적절할 수 있음)와 같은 전달 비허를 내에 혼입될 수 있다. 일반적으로, siRNA 조성물은 본원에서 기술된 의도하는 투여 방법과 상용성인 방식으로 제형된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 조성물은 하기의 방법들 중 하나 이상에 의해 제조된다: 분무 건조, 동결건조, 진공 건조, 증발, 유동상 건조, 또는 이들 기술들의 조합; 또는 지질을 이용한 소니케이션(sonication), 냉동-건조, 축합 및 기타 자가-조립(self-assembly).

[0303] siRNA 제제는 다른 제제, 예를 들어, 다른 치료 제제 또는 siRNA를 안정화시키는 제제, 예를 들어, siRNA와 복합체화되어 iRNP를 형성하는 단백질과 조합하여 제형될 수 있다. 보다 다른 제제로는, 킬레이트제, 예를 들어, EDTA(예를 들어, Mg<sup>2+</sup>와 같은 2가 양이온을 제거하기 위한 것), 염, RNase 억제제(예를 들어, RNAsin과 같이 광범위한 특이성 RNase 억제제) 등을 포함한다.

[0304] 일 구현예에서, siRNA 제제로는, 제2 유전자 또는 동일한 유전자에 대해 RNAi를 매개할 수 있는 제2 siRNA와 같은 또 다른 siRNA 화합물을 포함한다. 보다 다른 제제는, 적어도 3, 5, 10, 20, 50 또는 100가지 이상의 서로 다른 siRNA 화학종을 포함할 수 있다. 이런 siRNA는 유사한 수의 서로 다른 유전자들에 대해 RNAi를 매개할 수 있다.

[0305] 일 구현예에서, siRNA 제조는 적어도 제2 치료 제제(예를 들어, RNA 또는 DNA 이외의 제제)를 포함한다. 예를 들어, HIV와 같은 바이러스 질환의 치료를 위한 siRNA 조성물은 공지된 안티바이러스 제제(예를 들어, 프로테아제 억제제 또는 역전사효소 억제제)를 포함할 것이다. 또 다른 예에서, 암 치료용의 siRNA 조성물은 화학치료제를 추가로 포함할 것이다.

[0306] 예시적인 제형은 하기에 논의된다.

[0307] 리포좀. 제형을 보다 쉽게 설명하기 위해, 본 섹션의 조성을 및 방법은 비변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 제형, 조성을 및 방법은 변형된 siRNA와 같이 기타 siRNA 화합물을 사용해 시행될 수 있으며, 이러한 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. siRNA 화합물, 예를 들어, 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssRNA 화합물로 공정될 수 있는 보다 큰 siRNA 화합물, 또는 siRNA 화합물, 예를 들어, 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물, 또는 이의 전구체를 코딩하는 DNA) 제제는 리포좀 또는 미셀과 같은 막 분자 조립에서 전달을 위해 제형될 수 있다. 본원에서, 용어 "리포좀"은 하나 이상의 이중층, 예를 들어, 하나의 이중층 또는 복수의 이중층에 배열된 양친매성 지질로 구성된 비허를 지칭한다. 리포좀은 친유성 물질 및 수성의 내부로부터 형성된 막을 가지는 단일막 및 다중막 비허를 포함한다. 수성 부위는 siRNA 조성을 포함한다. 친유성 물질은 수성 내부를, 전형적으로 siRNA 조성을 포함하지 않는 수성 외부로부터 분리하지만, 일부 예들에서는 포함할 수 있다. 리포좀은 활성 성분들을 작용 부위에 수송 및 전달하는 데 유용하다. 리포좀 막이 생물학적 막과 구조상 유사하기 때문에, 리포좀이 조직에 적용되는 경우, 리포좀의 이중층은 세포막의 이중층과 융합된다. 리포좀 및 세포의 병합이 진행됨에 따라, siRNA를 포함하는 내부의 수성 내용물은 siRNA가 타겟 RNA에 특이적으로 결합하여 RNAi를 매개할 수 있는 세포내로 전달된다. 일부 경우에, 리포좀은 또한, 예를 들어, siRNA를 특정 유형의 세포로 지시하기 위해, 특이적으로 표적화된다.

[0308] siRNA를 포함하는 리포좀은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 일 예에서, 리포좀의 지질 구성분은 세제에서 용해되어, 지질 구성분을 이용해 미셀이 형성된다. 예를 들어, 지질 구성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 접합일 수 있다. 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제로는, 콜레이트(콜레이트), CHAPS, 옥틸글루코사이드, 데옥시콜레이트 및 라우릴 사코신(lauroyl sarcosine)을 포함한다. 그 후, siRNA 제제는 지질 구성분을 포함하는 미셀에 첨가된다. 지질 상의 양이온성 기는 siRNA와 상호작용하고 siRNA 부근에서 축합되어, 리포좀을 형성한다. 축합 후, 세제는 예를 들어, 투석에 의해 제거되어, siRNA의 리포좀 제제가 수득된다.

[0309] 필요한 경우, 축합을 돋는 캐리어 화합물이 축합 반응 동안에, 예를 들어, 조절된 첨가에 의해, 첨가될 수 있다. 예를 들어, 캐리어 화합물은 핵산보다는 중합체일 수 있다(예를 들어, 스페르민(spermin) 또는 스페르미딘(spermidine)). pH 또한 축합에 바람직하도록 조정될 수 있다.

- [0310] 폴리뉴클레오타이드/양이온성 지질 복합체를 전달 비히클의 구조적 구성분으로서 혼입하는 안정한 폴리뉴클레오타이드 전달 비히클을 제조하는 방법에 관한 부가적인 설명은, 예를 들어, WO 96/37194에 기술되어 있다. 리포좀 형성은 또한, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987; 미국 특허 제4,897,355호; 미국 특허 제5,171,678호; Bangham, et al. M. Mol. Biol. 23:238, 1965; Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta 557:9, 1979; Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 4194, 1978; Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984; Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta 728:339, 1983; 및 Fukunaga, et al. Endocrinol. 115:757, 1984에 기술된 예시적인 방법들의 양태들을 하나 이상 포함한다. 전달 비히클로서 사용되기에 적절한 크기의 지질 응집물을 제조하기 위해 보편적으로 사용되는 기술들로는, 소니케이션 및 냉동-해동 + 압출을 포함한다(예를 들어, Mayer, et al. Biochim. Biophys. Acta 858:161, 1986 참조). 미세유체화(microfluidization)는, 일정하게 작으며(50 nm 내지 200 nm) 상대적으로 균일한 응집물이 바람직한 경우, 사용될 수 있다(Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984). 이를 방법은 siRNA 제제를 리포좀에 포장하는 데에 쉽게 채택된다.
- [0311] pH-감수성이거나 또는 음으로 하전된 리포좀들은 이들과 복합체를 이루기보다는 핵산 분자를 포획한다. 핵산 분자와 지질은 둘 다 유사하게 하전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발이 발생한다. 그렇지만, 일부 핵산 분자들은 이들 리포좀의 수성 내부에 포획된다. pH-감수성 리포좀이 사용되어, 티미딘 키나제를 코딩하는 DNA를 배양액 중 세포의 단층에 전달한다. 외인성 유전자의 발현은 타겟 세포에서 검출되었다(Zhou et al., Journal of Controlled Release, 19, (1992) 269-274).
- [0312] 리포좀 조성물의 한 주요 유형은, 자연적으로 유래된 포스파티딜콜린 이외의 인지질을 포함한다. 중성 리포좀 조성물은 예를 들어, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포좀 조성물은 일반적으로, 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되며, 음이온성 응합형성(fusogenic) 리포좀들은 본질적으로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포좀 조성물은 포스파티딜콜린 (PC), 예를 들어, 대두 PC, 및 달걀 PC로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.
- [0313] 시험관 내에서 리포좀을 세포에 도입하는 다른 방법의 예로는, 미국 특허 제 5,283,185호; 미국 특허 제 5,171,678호; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, J. Biol. Chem. 269:2550, 1994; Nabel, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:11307, 1993; Nabel, Human Gene Ther. 3:649, 1992; Gershon, Biochem. 32:7143, 1993; 및 Strauss EMBO J. 11:417, 1992를 포함한다.
- [0314] 일 구현예에서, 양이온성 리포좀이 사용된다. 양이온성 리포좀은 세포막에 응합할 수 있다는 이점을 가진다. 비-양이온성 리포좀은 원형질막과 효율적으로 응합할 수 없다고 하더라도, 생체 내에서 대식세포에 의해 취해져서 siRNA를 대식 세포에 전달하는 데 사용될 수 있다.
- [0315] 리포좀의 다른 이점으로는, 천연 인지질로부터 수득되는 리포좀이 생체적합성이며 생분해성이라는 점; 리포좀이 광범위한 물 및 지질 가용성 약물에 혼입될 수 있다는 점; 리포좀이 캡슐화된 siRNA의 내부 구획들이 대사 및 분해되는 것으로부터 이 siRNA를 보호하는 점을 포함한다(Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Bunker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). 리포좀 제형의 제조에서 중요하게 고려되어야 할 점은, 지질의 표면 전하, 비히클의 크기, 및 리포좀의 수성 부피이다.
- [0316] 양으로 하전된 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)는, 핵산과 자발적으로 상호작용하여 지질-핵산 복합체를 형성하는 소형 리포좀을 형성하는 데 사용될 수 있으며, 이는 조직 배양 세포의 세포막의 음으로 하전된 지질과 응합하여 siRNA를 전달할 수 있다(DOTMA 및 DNA와 함께 이의 용도에 관한 설명에 대해서는 예를 들어, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 및 미국 특허 제4,897,355호 참조).
- [0317] DOTMA 유사체, 1,2-비스(올레일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)은 인지질과 함께 사용되어 DNA-복합체화 비히클을 형성할 수 있다. Lipofectin™ (Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은, 음으로 하전된 폴리뉴클레오타이드와 자발적으로 상호작용하여 복합체를 형성하는 양으로 하전된 DOTMA 리포좀을 포함하는, 살아 있는 조직 배양 세포에 매우 음이온성인 핵산을 전달하는데 효과적인 제제이다. 양으로 하전된 리포좀이 충분하게 사용되는 경우, 생성되는 복합체 상의 순전하 또한 양성이다. 이런 방식으로 제조된 양으로 하전된 복합체는 음으로 하전된 세포 표면에 자발적으로 부착하고, 원형질막과 응합하고, 기능성 핵산을 예를 들어, 조직 배양 세포에 효율적으로 전달한다. 또 다른 시판중인 양이온성 지질인 1,2-비스(올레일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은, 올레일 모이어티가 에테르 결

합보다는 에스테르에 의해 결합되어 있는 DOTMA와 상이하다.

[0318] 기타 보고된 양이온성 지질 화합물은, 예를 들어, 2가지 유형의 지질들 중 하나에 접합된 카르복시스페르민을 비롯하여 다양한 모이어티에 접합된 것들을 포함하며, 5-카르복시스페르밀글리신 디옥타올레일아미드 ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카르복시스페르밀-아미드 ("DPPES") (예를 들어, 미국 특허 제5,171,678호 참조)와 같은 화합물을 포함한다.

[0319] 또 다른 양이온성 지질 접합으로는, DOPE와 조합하여 리포좀으로 제형된 콜레스테롤을 이용한 지질의 유도체화 ("DC-Chol")를 포함한다(Gao, X. and Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991 참조). 폴리리신을 DOPE에 접합시킴으로써 제조된 리포폴리리신은 혈청의 존재 하에서의 형질감염에 효과적인 것으로 보고된 바 있다(Zhou, X. et al., Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991). 소정의 세포주에 있어서, 접합된 양이온성 지질을 포함하는 이들 리포좀은 DOTMA-함유 조성물보다 더 낮은 독성을 나타내며 보다 효율적인 형질감염을 제공하는 것으로 기술된다. 기타 시판중인 양이온성 지질 산물들은 DMRIE 및 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California) 및 리포페타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오파타이드의 전달에 적절한 기타 양이온성 지질은 WO 98/39359 및 WO 96/37194에 기술되어 있다.

[0320] 리포좀 제형은 특히, 국소 투여에 적절하며, 리포좀은 다른 제형들을 능가하는 이점들을 몇몇 제시한다. 이런 이점들로는, 투여 약물의 높은 전신 흡수와 관련된 부작용의 감소, 목적하는 타겟에서의 투여 약물의 축적 증가, 및 siRNA를 피부에 투여하는 능력을 포함한다. 일부 시행들에서, 리포좀은 siRNA를 상피 세포에 전달하는데 사용되며, 또한 피부와 같은 진피 조직에의 siRNA의 침투를 증대시키기 위해서도 사용된다. 예를 들어, 리포좀은 국소 적용될 수 있다. 리포좀으로서 제형된 약물의 피부에의 국소 전달이 보고된 바 있다(예를 들어, Weiner et al., Journal of Drug Targeting, 1992, vol. 2, 405-410 및 du Plessis et al., Antivirus Research, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., Biotechniques 6:682-690, 1988; Itani, T. et al. Gene 56:267-276. 1987; Nicolau, C. et al. Meth. Enz. 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. Meth. Enz. 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:7851-7855, 1987 참조).

[0321] 비-이온성 리포좀 시스템은 또한, 비-이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 특정 시스템에서, 약물을 피부에 전달하는 유용성을 측정하기 위해 시험되었다. 노바좀(Novosome) I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 노바좀 II(글리세릴 디스테아레이트/ 콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비-이온성 리포좀 제형은 마우스 피부의 진피에 약물을 전달하는 데 사용되었다. siRNA를 포함하는 이런 제형은 피부학적 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0322] siRNA를 포함하는 리포좀은 매우 변형적으로 제조될 수 있다. 이런 변형성(deformability)은 리포좀이, 리포좀의 평균 반경보다 작은 기공을 통해 침투될 수 있게 한다. 예를 들어, 트랜스페로좀(transfersome)은 변형성 리포좀의 일 유형이다. 트랜스페로좀은 표면 에지(surface edge) 활성화제, 통상 계면활성제를 표준 리포좀 조성물에 첨가함으로써 제조될 수 있다. siRNA를 포함하는 트랜스페로좀은 예를 들어, 감염에 의해 피하로 전달되어, 피부의 케라티노사이트에 siRNA를 전달할 수 있다. 온전한 포유류의 피부를 가로지르기 위해서, 지질 비히클은, 적절한 경피 구배의 영향 하에, 각각의 직경이 50 nm 미만인 일련의 미세한 기공을 통과해야 한다. 또한, 지질 특성으로 인해, 이들 트랜스페로좀은, (기공, 예를 들어, 피부의 기공 모양에 맞도록) 자가-최적화, 자가-복구형일 수 있으며, 종종 분절 없이 이들의 타겟에 도달할 수 있으며, 종종 자가-로딩될 수 있다.

[0323] 본 발명에 따라 처리될 수 있는 기타 제형은 2008년 1월 2일에 출원된 미국 가출원 시리얼 번호 제61/018,616호; 2008년 1월 2일에 출원된 제61/018,611호; 2008년 3월 26일에 출원된 제61/039,748호; 2008년 4월 22일에 출원된 제61/047,087호 및 2008년 5월 8일에 출원된 제61/051,528호에 기술되어 있다. 2007년 10월 3일에 출원된 PCT 출원 PCT/US2007/080331 또한, 본 발명에 따라 처리될 수 있는 제형을 기술하고 있다.

[0324] 계면활성제. 설명을 쉽게 하기 위해, 본 섹션에서 제형, 조성물 및 방법은 비변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 미셀 및 기타 제형, 조성물 및 방법은 다른 siRNA 화합물, 예를 들어, 변형된 siRNA 화합물과 함께 시행될 수 있으며, 이런 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. 계면활성제는 (마이크로에멀젼을 포함한) 에멀젼 및 리포좀(상기 참조)과 같은 제형에서 광범위하게 적용된다. siRNA (또는 전구체, 예를 들어, siRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 dsRNA 화합물, 또는 siRNA 또는 이의 전구체를 코딩하는 DNA) 조성물은 계면활성제를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, siRNA는 계면활성제를 포함하는 에멀젼으로서 제형된다. 다수의 서로 다른 유형의 계면활성제(천연 및 합성 포함)의 특성들을 분류하고 등급화하는 가장 보편적인 방법은 친수성/친유성 균형(HLB)을 이용하는 것이다. 친수성 기의 특성은 제형에서 사용되는 서로

다른 계면활성제를 범주화하는 가장 유용한 수단을 제공한다(Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285).

[0325] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 비이온성 계면활성제로서 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약학적 산물에서 광범위하게 적용되며 넓은 pH 값에서 이용가능하다. 일반적으로 이들의 HLB 값의 범위는 이들의 구조에 따라 2 내지 약 18이다. 비이온성 계면활성제로는, 비이온성 에스테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 및 에톡실화된 에스테르를 포함한다. 비이온성 알카놀아미드 및 에테르, 예컨대 지방산 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화된 알코올, 및 에톡실화된/프로폭실화된 블록 중합체들도 이 클래스에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 클래스에서 가장 인기있는 구성원이다.

[0326] 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산된 경우 음전하를 가지는 경우, 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제로는, 카르복실레이트, 예컨대 소프(soap), 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 알킬 설페이트 및 에톡실화된 알킬 설페이트와 같은 황산의 에스테르, 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포숙시네이트와 같은 설포네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 클래스에서 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트와 소프이다.

[0327] 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산된 경우 양전하를 가지는 경우, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제로는, 4차 암모늄염 및 에톡실화된 아민을 포함한다. 4차 암모늄염은 이 클래스에서 가장 자주 사용되는 구성원이다.

[0328] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하를 가지는 능력을 가진 경우, 계면활성제는 양친매성으로 분류된다. 양친매성 계면활성제로는, 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.

[0329] 약품, 제형 및 애벌전에서의 계면활성제의 사용은 검토된 바 있다(Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285).

[0330] 미셀 및 기타 막성(*membranous*) 제형. 설명을 쉽게 하기 위해 본 섹션에서 미셀 및 기타 제형, 조성물 및 방법은 비변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 미셀 및 기타 제형, 조성물 및 방법은 다른 siRNA 화합물, 예를 들어, 변형된 siRNA 화합물과 함께 시행될 수 있으며, 이런 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 siRNA 화합물, 또는 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물, 또는 이의 전구체와 같은 siRNA 화합물을 코딩하는 DNA) 제제와 같은 siRNA 화합물은 미셀형 제형으로서 제공될 수 있다. 본원에서, "미셀"은, 분자의 소수성 부분이 모두 안으로 향해 있어서 친수성 부분은 주변의 수성상과 접촉한 상태로 있는 양친매성 분자가 구형 구조로 배열되어 있는 분자 조립의 특정 유형으로서 정의된다. 환경이 소수성인 경우, 반대의 배열이 존재한다.

[0331] 경피막을 통해 전달하는 데 적절한 혼합형 미셀 제형은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 C8 내지 C22 알킬 설페이트, 및 미셀 형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물은, 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 허용가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레이트, 모노라우레이트, 보라지 오일(borage oil), 달맞이꽃유, 멘톨, 트리하이드록시 육소 콜라닐 글리신 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리리신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 이의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 이의 유사체, 케노데옥시콜레이트, 데옥시콜레이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트의 첨가와 동시에 또는 이후에 첨가될 수 있다. 혼합형 미셀은 격렬한 혼합을 제외하고 임의의 유형의 혼합을 이용해 실질적으로 형성되어 보다 작은 크기의 미셀을 제공할 것이다.

[0332] 일 방법에서, 제1 미셀 조성물은 siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하도록 제조된다. 그 후, 제1 미셀 조성물은 3가지 이상의 미셀 형성 화합물과 혼합하여, 혼합형 미셀 조성물을 형성한다. 또 다른 방법에서, 미셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 하나 이상의 미셀 형성 화합물을 혼합하고, 잔여 미셀 형성 화합물을 첨가하고 격렬히 교반함으로써 제조된다.

[0333] 페놀 및/또는 m-크레졸은 혼합형 미셀 조성물에 첨가되어, 제형을 안정화시키고 박테리아 생장에 대해 보호할 수 있다. 다르게는, 페놀 및/또는 m-크레졸은 미셀 형성 성분들과 함께 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장성 제제는 또한, 혼합형 미셀 조성물의 형성 후에 첨가될 수도 있다.

[0334] 미셀 제형을 스프레이로서 전달하기 위해, 제형은 에어로졸 디스펜서에 투입될 수 있으며, 디스펜서는 압축가스

(propellant)로 충전된다. 압력 하의 압축가스는 디스펜서에서 액체 형태로 존재한다. 성분들의 비율은 수성상 및 압축가스 상이 하나로 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록 조정된다. 2개의 상이 존재하는 경우, 디스펜서를 흔든 후에 내용물의 일부를 예를 들어, 계량 밸브(metered valve)를 통해 분배할 필요가 있다. 분배된 투약량의 약학적 제제는 미세 스프레이에서 계량 밸브로부터 추진된다.

[0335] 압축가스는 수소-함유 클로로플루오로카본, 수소-함유 플루오로카본, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르를 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)가 사용될 수 있다.

[0336] 필수 성분들의 특정 농도는 상대적으로 간단한 실험으로 측정될 수 있다. 구강을 통한 흡수를 위해, 위장관을 통한 투여 또는 주사를 통한 투약량을 예를 들어, 2배 또는 3배 이상 높이는 것이 종종 바람직하다.

[0337] 입자. 쉽게 설명하기 위해 본 섹션에서 입자, 제형, 조성물 및 방법은 변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 입자, 제형, 조성물 및 방법은 다른 siRNA 화합물, 예를 들어, 비변형된 siRNA 화합물과 함께 시행될 수 있으며, 이런 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 siRNA 화합물, 또는 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물, 또는 이의 전구체와 같은 siRNA 화합물을 코딩하는 DNA) 제제와 같은 siRNA 화합물은 마이크로입자와 같은 입자에 혼입될 수 있다. 마이크로입자는 분무-건조에 의해 생성될 수 있지만, 동결건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조, 또는 이를 기술의 조합을 비롯한 기타 방법들에 의해 생성될 수도 있다.

#### 약학적 조성물

[0339] 본 발명의 siRNA 제제는 약학적 용도를 위해 제형될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 조성물은 전술한 구현예들 중 임의의 구현예의 dsRNA 제제 중 하나 이상을 치료적 유효량으로, 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 캐리어(첨가제), 부형제 및/또는 희석제와 함께 제형되어 포함한다.

[0340] 약학적 조성물은 하기의 투여에 맞도록 조정된 것들을 비롯하여, 고체 또는 액체 형태로 투여용으로 특수하게 제형될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 드렌치(drench)(수성 또는 비-수성 용액 또는 혼탁액), 정제, 예를 들어, 협측, 설하, 및 전신 흡수를 타겟으로 하는 것들, 볼루스(bolus), 분말, 파립, 혀 적용용 페이스트(paste); (2) 비경구 투여, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여, 예를 들어, 멸균 용액 또는 혼탁액, 또는 서방성 제형으로서의 비경구 투여; (3) 국소 적용, 예를 들어, 크림, 연고, 또는 조절-방출형 패치 또는 피부에 적용되는 스프레이로서의 국소 적용; (4) 질내 또는 직장내 투여, 예를 들어, 폐서리(pessary), 크림 또는 폼(foam)으로서의 투여; (5) 설하 투여; (6) 안내 투여; (7) 경피 투여; 또는 (8) 비내 투여. 피하 또는 정맥내 방법에 의한 전달이 특히 유익할 수 있다.

[0341] 본원에서, 문구 "치료적 유효량"은, 의학적 치료에 적용될 수 있는 이상적인 이익 대 위험 비율(benefit/risk ratio)에서 동물의 하위 세포군(sub-population of cells)에서 바람직한 치료 효과를 어느 정도 유도하는데 효과적인, 본 발명의 화합물, 물질, 또는 화합물을 포함하는 조성물의 양을 의미한다.

[0342] 문구 "약학적으로 허용가능한"은, 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서, 이상적인 이익 대 위험 비율에 비례하며, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제점 또는 합병증을 유발하지 않으면서 인간 및 동물의 조직과 접촉해서 사용되기에 적절한, 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭하는 것으로 본원에서 적용된다.

[0343] 본원에서, 문구 "약학적으로 허용가능한 캐리어"는, 대상 화합물을 신체의 한 기관 또는 부위에서 신체의 다른 기관 또는 부위로 옮기거나 또는 이동시키는데 관여하는, 액체 또는 고체 충전재, 희석제, 부형제, 제조 보조제(예를 들어, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘, 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 캐리어는 제형의 다른 성분들과 응화성이며 환자에게 상해를 입히지 않는 점에서 "허용가능해야" 한다. 약학적으로 허용가능한 캐리어로서 작용할 수 있는 물질들의 일부 예로는, (1) 락토스, 포도당 및 수크로스와 같은 당; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 마그네슘 스테이트(state), 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 윤활제; (8) 코코아 버터 및 죄제 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 세삼오일(sesame oil), 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; (15) 알

긴산; (16) 피로젠-프리(pyrogen-free) 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 다가무수물; (22) 폴리펩타이드 및 아미노산과 같은 벌킹제제(bulking agent); (23) 혈청 알부민, HDL 및 LDL과 같은 혈청 구성분; 및 (22) 약학적 제형에 사용되는 기타 비-독성의 용화성 성분들을 포함한다.

[0344] 제형은 통상적으로, 단위 투약 형태로 존재할 수 있으며, 약학 분야에 잘 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 캐리어 물질과 조합되어 단일 투약 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료를 받는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 다를 것이다. 캐리어 물질과 조합되어 단일 투약 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 화합물이 치료 효과를 유발하는 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 활성 성분 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 바람직하게는 약 10% 내지 약 30% 범위일 것이다.

[0345] 소정의 구현예에서, 본 발명의 제형은 사이클로덱스트린, 셀룰로스, 리포좀, 미셀 형성제, 예를 들어, 담즙산, 및 중합체성 캐리어, 예를 들어, 폴리에스테르 및 다가무수물로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제; 및 본 발명의 화합물을 포함한다. 소정의 구현예에서, 전술한 제형은 본 발명의 화합물을 경구로 생체활용성에게 만든다.

[0346] iRNA 제제의 제조는 또 다른 제제, 예를 들어, 또 다른 치료제 또는 iRNA를 안정화시키는 제제, 예를 들어, iRNA와 복합체를 이루어 iRNP를 형성하는 단백질과 함께 제형될 수 있다. 보다 다른 제제로는, 킬레이트제, 예를 들어, EDTA(예를 들어, Mg<sup>2+</sup>와 같은 2가 양이온을 제거하기 위한 것), 염, RNase 억제제(예를 들어, RNAsin과 같은 광범위한 특이성 RNase 억제제) 등을 포함한다.

[0347] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은, 본 발명의 화합물을 캐리어, 및 선택적으로는 하나 이상의 부가(accessory) 성분들과 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 캐리어, 또는 미분된 고체 캐리어, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 생성물을 성형함으로써, 제조된다.

[0348] 일부 경우, 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이는, 수용성이 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그런 다음, 약물의 흡수율은 이의 용해 속도에 따라 다른데, 즉, 결정의 크기 및 결정질 형태에 따라 다를 수 있다. 다르게는, 비경구로 투여된 약물 형태의 흡수 지연은 약물을 오일 비히클에 용해시키거나 또는 혼탁함으로써 달성된다.

[0349] 본 발명에 따른 화합물은 기타 약제학과 유추하여, 인간 또는 척추동물용 의약으로서 사용하기에 편리한 방식으로 투여하도록 제형될 수 있다.

[0350] 용어 "치료"는 예방, 치료 및 치유를 또한 포함하는 것으로 의도된다. 이런 치료를 받는 환자는 치료가 필요한 임의의 동물로서, 일반적으로 영장류, 특히 인간, 및 말, 소, 돼지 및 양과 같은 기타 포유류; 및 가금류 및 애완 동물을 포함한다.

[0351] 이중-가닥 RNAi 제제는 생체 내에서 예를 들어, 세포에 전달되는 외인성 DNA 주형으로부터 생성된다. 예를 들어, DNA 주형은 백터에 삽입되어 유전자 치료 백터로서 사용될 수 있다. 유전자 치료 백터는 예를 들어, 정맥내 주사, 국소 투여(미국 특허 제 5,328,470), 또는 정위고정성 주사(stereotactic injection)에 의해 피험자에게 전달될 수 있다(예를 들어, Chen et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3054-3057 참조). 유전자 치료 백터의 약학적 제제는 허용가능한 희석제에 유전자 치료 백터를 포함할 수 있거나, 또는 유전자 전달 비히클이 내포된(imbedded) 서방성 매트릭스를 포함할 수 있다. 예를 들어, DNA 주형은, dsRNA 제제의 상부 가닥을 포함하는 전사체를 생성하는 하나와 dsRNA 제제의 하부 가닥을 포함하는 전사체를 생성하는 하나인, 2개의 전사 단위를 포함할 수 있다. 주형이 전사되는 경우, dsRNA 제제가 생성되어, 유전자 사일런싱을 매개하는 siRNA 제제 분절로 가공된다.

#### 전달 경로

[0353] iRNA를 포함하는 조성물은 다양한 경로로 피험자에게 전달될 수 있다. 예시적인 경로로는, 정맥내, 피하, 국소, 직장, 항문, 질, 코, 폐, 눈을 포함한다.

[0354] 본 발명의 iRNA 분자는 투여에 적절한 약학적 조성물에 혼입될 수 있다. 이런 조성물은 전형적으로, siRNA 화학종 하나 이상 및 약학적으로 허용가능한 캐리어를 포함한다. 본원에서, 용어 "약학적으로 허용가능한 캐리어"는, 약학적 투여와 용화성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장성제 및

흡수지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 약학적 활성 성분에 대한 이런 매질 및 제제의 사용은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 임의의 종래 매질 또는 제제가 활성 화합물과 비용화성인 점을 제외하고는, 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충적 활성 화합물이 또한 이 조성물에 혼입될 수 있다.

[0355] 본 발명의 조성물은, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지의 여부, 및 치료 영역에 따라, 다수의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 (안내, 질, 직장, 비내, 경피를 비롯하여) 국소 투여, 경구 투여 또는 비경구 투여일 수 있다. 비경구 투여로는, 정맥내 드립(drip), 피하, 복강내 또는 근육내 주사, 또는 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.

[0356] 투여 경로 및 부위는 표적화를 중대시키도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 근육 세포를 타겟으로 하기 위해서는, 목적하는 근육으로 근육내 주사하는 것이 타당한 선택일 것이다. 폐세포는 iRNA를 에어로졸 형태로 투여함으로써 표적화될 것이다. 혈관 내피 세포는 별룬 카테터(balloon catheter)를 iRNA로 코팅하고 DNA를 기계적으로 도입함으로써 표적화될 수 있다.

#### 투약량

[0358] 일 양태에서, 본 발명은 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제를 피험자(예를 들어, 인간 피험자)에게 투여하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은, siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제, 예를 들어, (a) 이중-가닥 파트(part)가 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드(nt) 길이, 예를 들어, 21 nt 내지 23 nt 길이이며, (b) 타겟 RNA(예를 들어, 내인성 또는 병원체 타겟 RNA)와 상보적이며, 선택적으로는, (c) 1개 내지 5개 뉴클레오타이드 길이의 3' 오버행을 하나 이상 포함하는 이중 가닥 siRNA 제제를 단위 투약량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 단위 투약량은 체중 kg 당 10 mg 미만, 또는 체중 kg 당 10 mg, 5 mg, 2 mg, 1 mg, 0.5 mg, 0.1 mg, 0.05 mg, 0.01 mg, 0.005 mg, 0.001 mg, 0.0005 mg, 0.0001 mg, 0.00005 mg 또는 0.00001 mg 미만, 및 체중 kg 당 RNA 제제 200 nmole 미만(예를 들어, 약 4.4 x 10<sup>16</sup> 카피(cpoy)), 또는 체중 kg 당 RNA 제제 1500 nmole, 750 nmole, 300 nmole, 150 nmole, 75 nmole, 15 nmole, 7.5 nmole, 1.5 nmole, 0.75 nmole, 0.15 nmole, 0.075 nmole, 0.015 nmole, 0.0075 nmole, 0.0015 nmole, 0.00075 nmole, 0.00015 nmole 미만이다.

[0359] 정해진 양은 질환 또는 장애, 예를 들어, 타겟 RNA와 관련 있는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는데 효과적인 양일 수 있다. 예를 들어, 단위 투약량은 주사(예를 들어, 정맥내, 피하 또는 근육내), 흡입 투여, 또는 국소 적용에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투약량은 체중 kg 당 10 mg, 5 mg, 2 mg, 1 mg, 또는 0.1 mg 미만일 수 있다.

[0360] 일부 구현예에서, 단위 투약량은 1일 1회 미만의 빈도로, 예를 들어, 2일, 4일, 8일 또는 30일마다 1회 미만의 빈도로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 단위 투약량은 임의의 빈도로 투여되지 않는다(예를 들어, 규칙적인 빈도로 투여되지 않음). 예를 들어, 단위 투약량은 1회 투여될 수 있다.

[0361] 일 구현예에서, 효과적인 투약량은 다른 전형적인 치료제(therapeutic modality)와 함께 투여된다. 일 구현예에서, 피험자는 바이러스에 감염되어 있으며, 치료제는 dsRNA 제제, 예를 들어 siRNA 제제 이외의 안티바이러스 제제이다. 또 다른 구현예에서, 피험자가 아테롬성 동맥경화증을 앓고 있으며 효과적인 투약량의 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제는 예를 들어, 혈관형성술과 같은 수술적 개입 후와 함께 투여된다.

[0362] 일 구현예에서, 피험자는 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제(예를 들어, 전구체, 예를 들어, siRNA 제제로 공정될 수 있는 거대 dsRNA 제제, 또는 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제를 코딩하는 DNA, 또는 이의 전구체)를 초기 투약량 및 하나 이상의 유지 투약량으로 투여받는다. 유지 투약량 또는 투약량은 초기 투약량과 동일하거나 또는 이보다 적을 수 있으며, 예를 들어, 초기 투약량의 1/2 미만일 수 있다. 유지 양생법은, 피험자에게 하루에 체중 kg 당 0.01 µg 내지 15 mg/kg 범위, 예를 들어, 하루에 체중 kg 당 10 mg, 1 mg, 0.1 mg, 0.01 mg, 0.001 mg, 또는 0.00001 mg의 투약량 또는 투약량들을 처리하는 단계를 포함할 수 있다. 유지 투약량은, 예를 들어, 2일, 5일, 10일, 또는 30일마다 1회 이하로 투여된다. 또한, 치료 양생법은, 특정 질환의 특성, 이의 중증도 및 환자의 전반적인 병태에 따라 상이한 기간 동안 지속될 수 있다. 소정의 구현예에서, 투약량은 1일 1회 이하, 예를 들어, 24시간, 36시간, 48시간 이상마다 1회 이하, 예를 들어, 5일 또는 8일마다 1회 이하로 전달될 수 있다. 치료 후, 환자의 상태 변화 및 질환 병태의 증상의 완화에 대해 환자를 모니터할 수 있다. 환자가 현재의 투약량 수준에 대해 유의하게 반응하지 않는 경우 화합물의 투약량은 증가될 수 있으며, 또는 질환 병태의 증상들의 완화가 관찰되거나, 질환 병태가 없어진 경우, 또는 원치않는 부작용이 관찰되는 경우에 투약량은 감소될 수 있다.

[0363] 효과적인 투약량은, 특정 조건 하에 바람직하거나 또는 적절한 것으로 사료되는 경우, 단일 투약량 또는 2회 이

상의 투약량으로 투여될 수 있다. 반복 투입 또는 빈번한 투입의 촉진이 요구되는 경우, 펌프, 반투과성(semi-permanent) 스텐트(예를 들어, 정맥내, 복강내, 수조내(intracisternal) 또는 캡슐내(intracapsular)), 또는 레저보어(reservoir)와 같은 전달 장치의 이식이 권고될 수 있다.

[0364] 일 구현예에서, 조성물은 dsRNA 제제 화학종을 다수 포함한다. 또 다른 구현예에서, dsRNA 제제 화학종은 자연적으로 존재하는 타겟 서열에 대해 또 다른 화학종과 비-오버랩핑되고 비-인접한 서열을 가진다. 또 다른 구현 예에서, 복수의 dsRNA 제제 화학종은 서로 다른 자연적으로 존재하는 타겟 유전자에 대해 특이적이다. 또 다른 구현예에서, dsRNA 제제는 대립유전자(allele) 특이적이다.

[0365] 본원에서 기술된 본 발명의 dsRNA 제제는 포유류, 특히 인간이 아닌 영장류 또는 인간과 같은 거대 포유류에 다수의 방식으로 투여될 수 있다.

[0366] 일 구현예에서, siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제, 조성물의 투여는 비경구, 예를 들어, 정맥내(예를 들어, 블루스 또는 분산형 투입), 피내, 복강내, 근육내, 척추강내, 뇌실내(intraventricular), 두개내, 피하, 경첨막, 협측, 설하, 내시경적, 직장, 경구, 질, 국소, 폐, 비내, 요도 또는 안내 투여일 수 있다. 투여는 피험자 또는 의료인과 같은 다른 사람에 의해 수행될 수 있다. 약제는 측정된 투약량, 또는 계량된 투약량을 전달하는 디스펜서(dispenser)로 제공될 수 있다. 선택된 전달 방식은 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0367] 본 발명은 본원에서 기술된 dsRNA 제제의 직장 투여 또는 전달을 위한, 방법, 조성물, 및 키트를 제공한다.

#### 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법

[0369] 본 발명의 구현예들은 또한, 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은, 전술한 구현예들 중 임의의 구현예의 dsRNA 제제를, 타겟 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0370] 본 발명의 또 다른 양태는, 본 발명의 dsRNA 제제를 세포에 제공하는 단계를 포함하는, 상기 세포에서 타겟 유전자의 발현을 조절하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 타겟 유전자는 인자 VII, Eg5, PCSK9, TPX2, apoB, SAA, TTR, RSV, PDGF 베타 유전자, Erb-B 유전자, Src 유전자, CRK 유전자, GRB2 유전자, RAS 유전자, MEKK 유전자, JNK 유전자, RAF 유전자, Erk1/2 유전자, PCNA(p21) 유전자, MYB 유전자, JUN 유전자, FOS 유전자, BCL-2 유전자, 헬시텐(hepciden), 활성화된 단백질 C, 사이클린 D 유전자, VEGF 유전자, EGFR 유전자, 사이클린 A 유전자, 사이클린 E 유전자, WNT-1 유전자, 베타-카테닌 유전자, c-MET 유전자, PKC 유전자, NFKB 유전자, STAT3 유전자, 서바이빈(survivin) 유전자, Her2/Neu 유전자, 토포아이소머라제 I 유전자, 토포아이소머라제 II 알파 유전자에서의 돌연변이, p73 유전자에서의 돌연변이, p21(WAF1/CIP1) 유전자에서의 돌연변이, p27(KIP1) 유전자에서의 돌연변이, PPM1D 유전자에서의 돌연변이, RAS 유전자에서의 돌연변이, 카베올린(caveolin) I 유전자에서의 돌연변이, MIB I 유전자에서의 돌연변이, MTAI 유전자에서의 돌연변이, M68 유전자, 종양 억제자 유전자에서의 돌연변이, 및 p53 종양 억제자 유전자에서의 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0371] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 한정하는 것으로 여겨져서는 안된다. 본 출원 전체에서 언급되는 모든 참조문헌, 계류중인 특히 출원 및 공개 특허의 내용들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0372] [실시예]

#### 실시예 1. siRNA 듀플렉스의 시험관 내 스크리닝

#### 세포 배양 및 형질감염:

[0375] 인간 Hep3B 세포 또는 래트 H.II.4.E 세포(ATCC, Manassas, VA)를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서, 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 글루타민(ATCC)이 보충된 RPMI(ATCC)에서 거의 꽉 차게(confluence) 배양한 다음, 트립신으로 처리하여 플레이트에서 떼어내었다. 형질감염은, 웰 당 Opti-MEM 14.8 μl + 리포펙타민 RNAiMax 0.2μl (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를, 96-웰 플레이트의 웰 당 siRNA 듀플렉스 5 μl에 첨가하고, 실온에서 15분간 인큐베이션함으로써 수행하였다. 그 후, Hep3B 세포를 약 2 x 10<sup>4</sup>개로 포함하는, 무-항생제 완전 성장 배지 80 μl를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포는 24시간 또는 120시간 동안 인큐베이션한 다음, RNA 정제하였다. 단일 용량 실험은 10 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험은 10 nM의 최종 듀플렉스 농도의 최대 용량을 8,4배 단계 희석하여 수행하였다.

[0376] DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 총 RNA 분리:

[0377] 세포를 파쇄/결합 완충액 150  $\mu\text{l}$ 에서 수집 및 파쇄한 다음, Eppendorf Thermomixer를 사용해 850 rpm에서 5분간 혼합하였다(혼합 속도는 공정 전기간 동안 동일하였음). 자기 비드 10  $\mu\text{l}$  및 파쇄/결합 완충액 혼합물 80  $\mu\text{l}$ 를 둉근 바닥 플레이트에 첨가하고 1분간 혼합하였다. 자기 비드를 자기 스탠드를 사용해 포착하고, 비드를 건드리지 않고서 상층액을 제거하였다. 상층액 제거 후, 파쇄된 세포를 잔여 비드에 첨가하고, 5분간 혼합하였다. 상층액 제거 후, 자기 비드를 150  $\mu\text{l}$  세정 완충액 A로 2회 세정하고 1분간 혼합하였다. 비드를 다시 포착하고, 상층액을 제거하였다. 그 후, 비드를 150  $\mu\text{l}$  세정 완충액 B로 세정하고, 포착하고, 상층액을 제거하였다. 그런 다음, 비드를 150  $\mu\text{l}$  용출 완충액으로 다시 세정하고, 포착하고, 상층액을 제거하였다. 비드가 건조되도록 2분간 방치하였다. 건조 후, 용출 완충액 50  $\mu\text{l}$ 를 첨가하고, 70°C에서 5분간 혼합하였다. 비드를 자석에서 5분간 포착하였다. 상층액 40  $\mu\text{l}$ 를 제거하고, 또 다른 96웰 플레이트에 첨가하였다.

[0378] ABI 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystem, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

[0379] 반응 당 1  $\mu\text{l}$  10X 완충액, 0.4  $\mu\text{l}$  25X dNTPs, 1  $\mu\text{l}$  랜덤 프라이머, 0.5  $\mu\text{l}$  역전사효소, 0.5  $\mu\text{l}$  RNase 억제제 및 1.6  $\mu\text{l}$  H<sub>2</sub>O의 마스터 믹스(master mix)를 5  $\mu\text{l}$ 의 총 RNA에 첨가하였다. Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 유전자 증폭기(thermal cycler)(Hercules, CA)를 25°C 10 min, 37°C 120 min, 85°C 5 sec, 4°C 유지로 이루어진 단계들을 통해 사용함으로써 cDNA를 생성하였다.

#### 실시간 PCR

[0380] 384웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)의 웰 당 0.5  $\mu\text{l}$  GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystem Cat #4326317E (인간) Cat # 4308313 (설치류)), 0.5  $\mu\text{l}$  ANGPTL TaqMan 프로브(Applied Biosystem cat # HS00174914 \_m1 (인간) cat # Rn00562124\_m1 (래트)) 및 5  $\mu\text{l}$  Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 cDNA 2  $\mu\text{l}$ 를 첨가하였다. 실시간 PCR은 Roche LC 480 실시간 PCR 장비(Roche)에서 수행하였다. 다르게 주지하지 않는 한, 각각의 듀플렉스는 2개 이상의 독립적인 형질감염에서 시험하였으며, 각각의 형질감염은 이중으로 분석하였다.

[0381] 상대 배수 변화(relative fold change)를 계산하기 위해, 실시간 데이터를  $\triangle\triangle\text{Ct}$  방법으로 분석하고, 10 nM AD-1955로 형질감염된 세포, 또는 mock 형질감염된 세포로 수행한 분석법에 대해 정상화(normalization)하였다. IC50은 XLFit를 이용해 4개의 파라미터 피트 모델을 사용해 계산하고, 동일한 용량 범위 또는 이 자체의 최저 용량에서 AD-1955로 형질감염된 세포 또는 네이브(naive) 세포에 대해 정상화하였다. IC50은 각각의 개별 형질 감염 뿐만 아니라 조합의 경우에 대해서도 계산하였으며, 단일 IC50은 형질감염 두 경우 모두의 데이터에 맞게 조정하였다.

[0382] 본 발명의 다양한 모티프 변형이 발생한 예시 siRNA 듀플렉스의 유전자 사일런싱 결과는 하기 표에 제시한다.

#### 실시예 2. RNA 합성 및 듀플렉스 어닐링

##### **1. 올리고뉴클레오타이드 합성:**

[0383] 모든 올리고뉴클레오타이드들은 AKTAoligopilot 합성장치 또는 ABI 394 합성장치에서 합성하였다. 다르게 명시 되지 않는 한, 시판중인 제어 기공 유리 고체 기관(dT-CPG, 500 Å, Prime Synthesis) 및 RNA 포스포라미다이트를 표준 보호기, 5'0-디메톡시트리틸 N6-벤조일-2'-t-부틸디메틸실릴-아데노신-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'0-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-t-부틸디메틸실릴-시티딘-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'0-디메톡시트리틸-N2--이소부트릴-2'-t-부틸디메틸실릴-구아노신-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 및 5'0-디메톡시트리틸-2'-t-부틸디메틸실릴-우리딘-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트(Pierce Nucleic Acids Technologies)와 함께 올리고뉴클레오타이드 합성에 사용하였다. 2'-F 포스포라미다이트, 5'0-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-플루오로-시티딘-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트 및 5'0-디메톡시트리틸-2'-플루오로-우리딘-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트를 구입하였다(Promega). 모든 포스포라미다이트는, 10% THF/ANC(v/v)에서 0.2 M 농도로 사용한 아세토니트릴(CH3CN)에서 0.2 M의 농도로 사용하였다. 커플링/재순환 시간은 16분으로 사용하였다. 활성화 제는 5-에틸 티오테트라졸(0.75 M, American International Chemicals)이었으며, PO-산화의 경우 요오드/물/페리딘을 사용하였으며, PS-산화의 경우 2,6-루티딘/ACN (1:1 v/v) 중 PADS(2%)를 사용하였다.

[0384] 리간드가 접합된 가닥은 상응하는 리간드를 포함하는 고체 지지체를 사용해 합성하였다. 예를 들어, 서열의 3' 말단에 탄수화물 모이어티/리간드(예를 들어, GaINAc)를 도입하는 것은, 상응하는 탄수화물 고체 지지체와의 합

성을 시작함으로써 달성하였다. 유사하게는, 3' 말단의 콜레스테롤 모이어티는 콜레스테롤 지지체 상에서의 합성을 시작함으로써 도입하였다. 일반적으로, 리간드 모이어티를 이전의 실시예에서 기술한 바와 같이 선택적인 테터(tether)를 통해 trans-4-하이드록시프롤리놀에 테터링(tethering)하여, 하이드록시프롤리놀-리간드 모이어티를 수득하였다. 그 후, 하이드록시프롤리놀-리간드 모이어티를 숙시네이트 링커를 통해 고체 지지체에 결합시키거나, 또는 표준 포스파틸화 조건을 통해 포스포라미다이트로 전환시켜 바람직한 탄수화물 접합 빌딩 블록을 수득하였다. 형광단이 표지된 siRNA는, Biosearch Technologies에서 구입한 상응하는 포스포라미다이트 또는 고체 지지체로부터 합성하였다. 올레일 리토콜릭(lithocholic)(GalNAc)3 중합체 지지체는 38.6 μmol/g의 로딩량으로 하우스에서 제조하였다. 만노스(Man)3 중합체 지지체 또한, 42.0 μmol/g의 로딩량으로 하우스에서 제조하였다.

[0388] 원하는 위치, 예를 들어 서열의 5' 말단에서의 선택적인 리간드의 접합은, 다르게 명시되지 않는 한, 표준 포스포라미다이트 커플링 조건 하에 상응하는 포스포라미다이트를 성장중인 사슬에 커플링함으로써 달성하였다. 5-(에틸티오)-1H-테트라졸 활성화제의 존재 하에 무수 CH3CN 중 포스포라미다이트의 0.1 M 용액을 고체에 15분간 더 커플링시키는 것은 올리고뉴클레오타이드를 결합시켰다. 뉴클레오타이드간 포스파이트의 포스페이트로의 산화는, 보고한 바와 같이 표준 요오드-물을 사용하거나 (1) 또는 tert-부틸 하이드로페록사이드/아세토니트릴/물(10: 87: 3)을 10분간의 산화 대기 시간(oxidation wait time) 동안 접합된 올리고뉴클레오타이드와 처리함으로써, 수행하였다. 포스포로티오에이트는 DDTT(AM Chemicals에서 구입), PADS 및/또는 Beaucage 시약과 같은 황전달 시약을 사용함으로써 포스파이트를 포스포로티오에이트로 산화시킴으로써 도입하였다. 콜레스테롤 포스포라미다이트는 하우스에서 합성하였으며, 디클로로메탄 중 0.1 M의 농도로 사용하였다. 콜레스테롤 포스포라미다이트의 경우 커플링 시간은 16분이었다.

## 2. 탈보호-I(뉴클레오베이스(nucleobase) 탈보호)

[0389] 합성이 완료된 후, 지지체를 100 mL의 유리병(VWR)에 옮겼다. 올리고뉴클레오타이드를 지지체로부터 분해하고, 55°C에서 6.5시간 동안 에탄올계 암모니아의 혼합물[암모니아: 에탄올 (3:1)] 80 mL을 이용해 염기와 인산기를 동시에 탈보호하였다. 이 병을 얼음에서 간단히 냉각시킨 다음, 에탄올계 암모니아 혼합물을 250 mL의 새 병으로 여과하였다. CPG는 에탄올/물(1:1 v/v) 2 x 40 mL 분획으로 세정하였다. 그 후, 혼합물의 부피를 로토-뱁(roto-vap)에 의해 약 30 mL로 줄였다. 그런 다음, 혼합물을 건조 얼음에서 동결시키고, 스피드 백(speed vac)에서 진공 하에 건조하였다.

## 3. 탈보호-II(2' TBDMS 기의 제거)

[0390] 건조된 잔기는 트리에틸아민, 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(TEA.3HF) 또는 피리딘-HF 및 DMSO(3:4:6) 26 mL에 재현탁시키고, 60°C에서 90분간 가열하여, 2' 위치에서 tert-부틸디메틸실릴(TBDMS)기를 제거하였다. 그런 다음, 반응은 20 mM 아세트산나트륨 50 mL로 켄칭하고, pH는 6.5로 조정한 다음, 정제할 때까지 냉동고에 보관하였다.

## 4. 분석

[0391] 올리고뉴클레오타이드는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석한 다음, 완충액을 정제 및 선별하고, 컬럼은 서열 및/또는 접합된 리간드의 특성에 따라 다르다.

## 5. HPLC 정제

[0392] 리간드가 접합된 올리고뉴클레오타이드는 역상 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 비-접합된 올리고뉴클레오타이드는 하우스에서 포장된 TSK 젤 컬럼 상에서의 음이온-교환 HPLC에 의해 정제하였다. 완충액은 10% CH3CN 중 20 mM 인산나트륨(pH 8.5)(완충액 A) 및 10% CH3CN, 1 M NaBr 중 20 mM 인산나트륨 (pH 8.5)(완충액 B)이었다. 전장 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 분획을 풀링(pooling)하고, 탈염시키고, 동결건조하였다. 약 0.15 OD의 탈염된 올리고뉴클레오타이드를 물에서 희석시켜 150 μL로 만든 다음, CGE 및 LC/MS 분석용 특수 바이얼에 파이펫팅하였다. 화합물은 최종적으로 LC-ESMS 및 CGE로 분석하였다.

## 6. siRNA 제조

[0393] siRNA의 제조를 위해, 등몰량의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 1xPBS, 95°C에서 5분간 가열하고, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 듀플렉스의 완전성(integrity)은 HPLC 분석에 의해 확인하였다.

[0394] 표 2는 TTR 변형 듀플렉스이다.

## 표 2

듀플렉스 ID	S ID	센스 가닥(S)	AS ID	선택 mRNA(%)			siRNA 흡수 %	
				1 nM	0.1 nM	0.01 nM		
D1000	S1000	AuGGuAfaAfATAGfAGfGfuAfUfcfAsu	AS1000	AuGGuAfaAfATAGfAGfGfuAfUfcfAsuGfsa	0.03	0.1	0.47	0.006
D1001	S1001	AfsgGuAfAcAfCfAfGfAgfGfuAfucCfasuf	AS1001	aUsgGuAfAcAfCfAfGfAgfGfuAfucCfasuf	0.03	0.10	0.49	0.0055
D1002	S1002	AuGGuAfaAfATAGfAGfGfuAfUfcfAsu	AS1002	aUgGuAfATAGfAGfGfuAfUfcfAsu	0.04	0.10	0.46	0.0058
D1003	S1003	AuGGuAfaAfATAGfAGfGfuAfUfcfAsu	AS1003	aUgGuAfATAGfAGfGfuAfUfcfAsu	0.05	0.12	0.56	0.0073
D1004	S1004	aUguAaCCAGagUAuCCau	AS1004	AUGGAAUACUCUUGGUACauGsa	0.07	0.13	0.44	0.008
D1005	S1005	AfugGuAfAcAfCfAfGfAgfGfuAfucCfasuf	AS1005	aUgGuAfAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGfsa	0.06	0.11	0.53	0.0093
D1006	S1006	AfugGuAfAfCcAfAfGfAgfGfuAfUfcfCfasuf	AS1006	aUgGuAfAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGfsa	0.05	0.16	0.55	0.0095
D1007	S1007	AfugGuAfAfCfAfAfGfAgfGfuAfUfcfCfasuf	AS1007	aUgGuAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGfsa	0.05	0.14	0.48	0.0098
D1008	S1008	auguaaccaaGdGudGudAdGdGsu	AS1008	aUfgGuAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGfsa	0.07	0.11	0.33	0.010
D1009	S1009	UfgfGfAfAfUfcfAfUfgfAfAfCfAfAfGsAf	AS1009	uCfugGuUfcfCfAgfAfAfUfcfCfAfUfcf	0.03	0.14	0.56	0.0101
D1010	S1010	UfgfGgauUfUfcfAfUfgfAfAfCcAfAfGsAf	AS1010	uCfuUfgGuUfcfAfUfgfAfAfCcAfAfGsAfUfcf	0.03	0.14	0.65	0.0101
D1011	S1011	aUfGuAfAfCcAfAfGfAgfGfuAfUfcfCfasuf	AS1011	aUfGuAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGsa	0.06	0.10	0.55	0.011
D1012	S1012	UfgfGgAfAfUfcfAfUfgfAfAfCcAfAfGsAf	AS1012	uCfuUfgGuUfcfAfUfgfAfAfCcAfAfGsAfUfcf	0.04	0.13	0.54	0.0114
D1013	S1013	auguaaccaaGdGudGudAdGdGsu	AS1013	aUfGuAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGsa	0.11	0.19	0.49	0.011
D1014	S1014	AfugGuAcCfAfAfGfAgfGfuAfUfcfCfasuf	AS1014	aUfGuAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGsa	0.04	0.16	0.59	0.013
D1015	S1015	AfugGuAfAcAfAfGfAfAfTAAuCdAsu	AS1015	dAUdggdAdAfAfCfAfUfcfGfGfuAfAfusGsa	0.07	0.15	0.51	0.013
D1016	S1016	auGfuAfAfCfAfAfGfAgfGfuAfAfCfAfCfasuf	AS1016	aUfGuAfAfCfAfAfGfAgfGfuAfAfUfcfCfasuf	0.05	0.14	0.64	0.013
D1017	S1017	UfGfggAfAfUfcfAfUfgfAfAfCcAfAfGsAf	AS1017	uCfuUfgGuUfcfAfUfgfAfAfCcAfAfGsAfUfcf	0.09	0.41	0.74	0.0133
D1018	S1018	AfugGuAfAfCfAfAfGfAgfGfuAfUfcfCfasuf	AS1018	aUfGuAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGsa	0.03	0.14	0.61	0.014
D1019	S1019	AuGGuAfAcAfAfGfAgfGfuAfAfCfasuf	AS1019	aUfGuAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGsa	0.02	0.2	0.7	0.014
D1020	S1020	AfsgGuAfAfCfAfAfGfAgfGfuAfucCfasuf	AS1020	asUfGfAfAfAfAfUfcfUfcfGfGfuAfAfusGsa	0.04	0.16	0.67	0.0156
D1021	S1021	aUfGuAfAfCfAfAfGfAgfUfcfCfasuf	AS1021	aUfGuAfAfCfAfAfGfAgfUfcfCfasuf	0.11	0.24	0.64	0.016

## TIR 변형 듀플렉스

D1022	S1022	dTdgdedAdTuuCdAugdTdAacdCdAagsdA	AS1022	udcdtugdGdtuadCdAugdAdAuddcdCcasdIsc	0.08	0.27	0.64	0.0161
D1023	S1023	AfsuGfuAfactCATAfGfaGfuAfuuCfaslf	AS1023	aUfgsfIAfufuAfufcfcuwaGfgfIAfufuGfsa	0.03	0.19	0.63	0.0163
D1024	S1024	UfgfgefAfuuUfuUfuCfuAfuuAfcaAfbsAf	AS1024	uCfuUfgfGfuuIAfcfaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.05	0.25	0.69	0.0164
D1025	S1025	UfgfgefAfuuUfuCfuAfuuAfcaAfcaAfgsAf	AS1025	uCfuUfgfGfuuCafragAfafuAfufcfcfasIsc	0.04	0.18	0.75	0.0166
D1026	S1026	UfgfgefAfuuUfuCfuAfuuAfcaAfcaAfgsAf	AS1026	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.04	0.19	0.66	0.0178
D1027	S1027	UfgfgefAfuuUfuCfuAfuuAfcaAfgsAf	AS1027	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.04	0.19	0.69	0.018
D1028	S1028	dAdTgldAdAccdAdAgdAgdTaudTdCcAsdI	AS1028	adTdgdedAdTadcdudGdGuuAdCausdGsA	0.15	0.29	0.72	0.018
D1029	S1029	AdTgdTadAccdAgdAgdTadTdCcAsdI	AS1029	dAUddGdAAoTAoTadcdudGdGuuAdCAdTsGsA	0.1	0.27	0.61	0.018
D1030	S1030	UfgfgefAfuuuCaAfuuAfugfAfccAfgsAf	AS1030	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.04	0.21	0.64	0.0187
D1031	S1031	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfaslf	AS1031	AfUfGfgefAfafuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.06	0.15	0.62	0.019
D1032	S1032	AfsuGfuAfactCATAfGfaGfuAfuuCfaslf	AS1032	asUfgsfIAfufuAfufcfcuufuGfgfusAfufsGsA	0.09	0.34	0.78	0.021
D1033	S1033	UfgfgefAfuuUfuCfuAfuuAfcaAfbsAf	AS1033	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.06	0.26	0.57	0.0212
D1034	S1034	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfaslf	AS1034	aUfgfgefAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.11	0.39	0.82	0.0216
D1035	S1035	UfgfgefAfuuuCaAfuuAfugfAfccAfgsAf	AS1035	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.04	0.16	0.56	0.0222
D1036	S1036	UfgfgefAfuuuCaAfuuAfugfAfccAfgsAf	AS1036	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.06	0.31	0.78	0.0234
D1037	S1037	UfgfgefAfuuuCaAfuuAfugfAfccAfcaAfgsAf	AS1037	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.03	0.14	0.62	0.0235
D1038	S1038	UfgfgefAfuuuAfugfAfccAfagsAf	AS1038	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.09	0.39	0.78	0.0239
D1039	S1039	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfcaslf	AS1039	aUfgfgefAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.03	0.14	0.59	0.025
D1040	S1040	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfcaslf	AS1040	aUfgfgefAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.03	0.13	0.56	0.025
D1041	S1041	AfsuGfuAfactCATAfGfaGfuAfuuCfaslf	AS1041	asUfgsfIAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.06	0.27	0.79	0.0252
D1042	S1042	UfgfgefAfuuuAfugfAfccAfcaAfgsAf	AS1042	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.05	0.27	0.67	0.0259
D1043	S1043	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfcaslf	AS1043	aUfgfgefAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.02	0.16	0.63	0.027
D1044	S1044	AfsuGfuAfactCATAfGfaGfuAfuuCfaslf	AS1044	asUfgsfIAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.06	0.30	0.81	0.0271
D1045	S1045	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfcaslf	AS1045	aUfgfgefAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.12	0.29	0.8	0.028
D1046	S1046	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfcaslf	AS1046	aUfgfgefAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.03	0.15	0.59	0.030
D1047	S1047	UfgfgefAfuuuCaAfuuAfugfAfccAfcaAfgsAf	AS1047	uCfuUfgfGfuuAfcaugAfafuAfufcfcfasIsc	0.08	0.44	0.83	0.0324
D1048	S1048	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuCfaslf	AS1048	aUfgfgefAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.07	0.23	0.67	0.036
D1049	S1049	AfgfufAfactCATAfGfaGfuAfuuuAfus	AS1049	AfUfGfgefAfufuAfufcfcuufuGfgfuaAfafsGsA	0.08	0.23	0.73	0.037

D1050	S1050	UfgfegAfluuCfaUfgUfaAfCcfaAfAfgsAf	AS1050	uCfluuBgfuAfcaUfgAfAfAfufCfcCfsUsfc	0.06	0.29	0.78	0.0372
D1051	S1051	AfgfuaAfccAfagagaUfuUfcCfsUsf	AS1051	aUfgfegAfufdAcdfcdTudsgfuUAfcaAfusgsa	0.12	0.41	0.86	0.040
D1052	S1052	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1052	aUfgfegAfufcAfufuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.1	0.22	0.72	0.042
D1053	S1053	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1053	dAUdgGgAAAfuaAfufcUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.09	0.31	0.69	0.044
D1054	S1054	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsuf	AS1054	adTdggfAfufdAdCfcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.1	0.45	0.75	0.047
D1055	S1055	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1055	dAUdgGgAAactAfcdUfcUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.12	0.26	0.7	0.049
D1056	S1056	AuGuAaCcAaGaGuAaUcAsu	AS1056	aUgGAauAcUcUjUgjUaCAuUsa	0.08	0.24	0.65	0.050
D1057	S1057	AfguAfcacAfagfauUfcCasuf	AS1057	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.14	0.42	0.62	0.051
D1058	S1058	AfgfuaAfccAgagaUfuUfcCfsUsf	AS1058	aUfgfegAfufdAcdfcdTudsgfuUAfcaAfusGsfa	0.12	0.36	0.86	0.053
D1059	S1059	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1059	dAUdgGgAAactAfcdUfcUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.09	0.27	0.7	0.054
D1060	S1060	adTgudAdAcdAdAgaedTadTudCcasdT	AS1060	adTdggfAfudTadCcdTcUwdGdwuAdcdTsgsa	0.11	0.37	0.66	0.056
D1061	S1061	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsuf	AS1061	adTdggfAfufdCtcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.1	0.31	0.77	0.059
D1062	S1062	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1062	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.1	0.27	0.65	0.059
D1063	S1063	adTdguAdCcdAdGagdTAuudCdCasu	AS1063	dkdTegdAdAadcdTcudTdGgudTdAcdfTsdGsfa	0.12	0.44	0.82	0.064
D1064	S1064	AfgfuaAfCcAfafGfdTbAuUfcCdAsuf	AS1064	adTdggfAfctTAuUfcUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.12	0.32	0.83	0.064
D1065	S1065	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1065	dAUdgGgAdAddAfefUfuUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.13	0.34	0.72	0.066
D1066	S1066	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsuf	AS1066	adTdggfAdAATAcfcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.11	0.33	0.72	0.067
D1067	S1067	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1067	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.11	0.37	0.62	0.070
D1068	S1068	AfguAfcacAfagfAgfdTAfdTUfdCcdAsu	AS1068	dAUdgGgAAuAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.16	0.33	0.64	0.072
D1069	S1069	aUfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsu	AS1069	aUfggAfAfafUfuUfgfuUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.14	0.43	0.73	0.074
D1070	S1070	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsu	AS1070	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.08	0.42	0.94	0.075
D1071	S1071	UfgfegAfluuCfaUfgUfaAfCcAfAgsAf	AS1071	uCfluuBgfuUfaCtaUfgfAfAfUfcCfcFsUfc	0.14	0.28	0.83	0.0797
D1072	S1072	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsu	AS1072	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.05	0.26	0.8	0.082
D1073	S1073	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsu	AS1073	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.12	0.41	0.73	0.083
D1074	S1074	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsu	AS1074	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.14	0.44	0.75	0.086
D1075	S1075	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsu	AS1075	aUfgfegAfufcUfgfuUfgfuUAfcaAfusGsfa	0.1	0.41	0.72	0.088
D1076	S1076	AfgfuaAfCcAfafGfdGtfAfufCcdAsu	AS1076	aUfgdGAdAdAtATdCfcAsuf	0.15	0.45	0.86	0.088

D1077	S1077	AfugfuaCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1077	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.08	0.46	0.95	0.092
D1078	S1078	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1078	dAuidGGfaAdtAfafCfuUfcfCasu	0.09	0.32	0.76	0.093
D1079	S1079	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1079	dAuidGGfaAdtAfafCfuUfcfCasu	0.14	0.38	0.76	0.095
D1080	S1080	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1080	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.05	0.42	0.86	0.099
D1081	S1081	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasuAsdt	AS1081	dAuidGGfaAdtAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.17	0.47	0.9	0.105
D1082	S1082	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1082	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.12	0.44	0.83	0.106
D1083	S1083	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1083	adTdgfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.11	0.34	0.74	0.109
D1084	S1084	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1084	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.1	0.45	0.93	0.117
D1085	S1085	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1085	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.07	0.42	0.78	0.120
D1086	S1086	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1086	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.17	0.45	0.83	0.1197
D1087	S1087	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1087	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.05	0.3	0.7	0.120
D1088	S1088	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1088	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.11	0.46	0.8	0.120
D1089	S1089	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1089	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.14	0.49	0.85	0.122
D1090	S1090	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1090	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.1	0.41	0.85	0.125
D1091	S1091	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1091	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.16	0.38	0.77	0.125
D1092	S1092	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1092	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.05	0.31	0.93	0.126
D1093	S1093	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1093	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.06	0.33	0.9	0.135
D1094	S1094	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1094	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.07	0.39	0.85	0.142
D1095	S1095	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1095	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.09	0.39	0.76	0.146
D1096	S1096	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1096	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.06	0.38	0.85	0.147
D1097	S1097	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1097	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.12	0.47	0.87	0.147
D1098	S1098	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1098	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.06	0.42	0.85	0.151
D1099	S1099	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1099	dAuidGGfaAdtAfafCfuUfcfCasu	0.16	0.41	0.85	0.152
D1100	S1100	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1100	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.15	0.48	0.72	0.152
D1101	S1101	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1101	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.06	0.38	0.94	0.158
D1102	S1102	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1102	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.21	0.45	0.89	0.162
D1103	S1103	AfugfuaAfaccfCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	AS1103	aUfugfauAfafCfaGfaGfuAfuUfcfCasu	0.14	0.49	0.95	0.163

D1104	S1104	AfugfuAfaccaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1104	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.06	0.36	0.92	0.163
D1105	S1105	AfugfuAfcCfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1105	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.1	0.45	0.84	0.167
D1106	S1106	AfugfuuaactCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1106	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.09	0.43	0.91	0.170
D1107	S1107	AfugfuAfaccaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1107	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.09	0.46	1	0.171
D1108	S1108	AfuguAfaccfaCfaGfUfuUfcCcdAsuf	AS1108	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.11	0.39	0.71	0.176
D1109	S1109	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1109	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.1	0.43	0.9	0.180
D1110	S1110	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1110	aUfgfFaauAfcCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.06	0.42	0.88	0.182
D1111	S1111	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1111	aUfgfGGuauAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.18	0.49	0.79	0.183
D1112	S1112	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1112	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.14	0.48	0.85	0.195
D1113	S1113	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1113	aUfgfFaAfuaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.09	0.41	0.85	0.201
D1114	S1114	auGfuAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1114	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.05	0.44	0.94	0.201
D1115	S1115	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1115	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.08	0.41	0.96	0.204
D1116	S1116	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1116	aUfgfGfAdAdfAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.15	0.47	0.79	0.208
D1117	S1117	AfugfuAfcAfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1117	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.08	0.42	0.92	0.224
D1118	S1118	auguacccaaBgauuuccasu	AS1118	aUfgfGfAfaUfaUfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.19	0.5	0.87	0.303
D1119	S1119	AfugfuAfcCfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1119	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.14	0.55	0.89	
D1120	S1120	AfugfuAfcCfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1120	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.19	0.63	0.72	
D1121	S1121	AfugfuAfaccaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1121	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.14	0.61	0.91	
D1122	S1122	AfUGfuAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1122	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.14	0.54	0.95	
D1123	S1123	auGfuAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1123	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.13	0.61	0.97	
D1124	S1124	AfugfuAfcCfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1124	aUfgfFaauAfccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.14	0.56	0.94	
D1125	S1125	AfugfuAfcCfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1125	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.21	0.74	0.95	
D1126	S1126	AfUGfuAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1126	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.2	0.69	0.91	
D1127	S1127	AfuguAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1127	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.17	0.7	0.96	
D1128	S1128	AfUGfuAfaccfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1128	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.19	0.62	0.85	
D1129	S1129	AfugfuAfcCfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1129	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.23	0.76	0.98	
D1130	S1130	AfugfuAfcCfaCfaGfaGfUfuUfcCasuf	AS1130	aUfgfFaAfaccfaCfcUfuUfgfUfuUfcAfusGfsa	0.21	0.64	0.9	

[0405]

D1158	S1158	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfafAfCCfaAfgsAf	AS1158	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfafAfUcfCfasUfsc	0.13	0.53	0.8
D1159	S1159	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	AS1159	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfafAfUcfCfasUfsc	0.59	0.89	0.81
D1160	S1160	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	AS1160	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfafAfUcfCfasUfsc	0.16	0.72	0.9
D1161	S1161	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	AS1161	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfafAfUcfCfasUfsc	0.27	0.69	0.86
D1162	S1162	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1162	AUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.12	0.6	0.95
D1163	S1163	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1163	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.05	0.56	1.02
D1164	S1164	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1164	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.13	0.55	1
D1165	S1165	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1165	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.09	0.6	0.97
D1166	S1166	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1166	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.15	0.59	0.91
D1167	S1167	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1167	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.11	0.59	1
D1168	S1168	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1168	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.13	0.57	0.94
D1169	S1169	augGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1169	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.08	0.5	0.9
D1170	S1170	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1170	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.06	0.53	0.91
D1171	S1171	augGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1171	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.07	0.56	0.89
D1172	S1172	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1172	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.13	0.59	0.98
D1173	S1173	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1173	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.2	0.65	1.03
D1174	S1174	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1174	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.07	0.51	0.95
D1175	S1175	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1175	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.2	0.53	0.76
D1176	S1176	augGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1176	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.74	0.98	0.81
D1177	S1177	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1177	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.43	0.64	0.88
D1178	S1178	auguaccAfAfccAfAfccAfAfccAfAfccAf	AS1178	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.17	0.49	0.81
D1179	S1179	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1179	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.22	0.65	0.73
D1180	S1180	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1180	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.6	1.09	0.8
D1181	S1181	augGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1181	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.3	0.78	0.78
D1182	S1182	auguaccAfAfccAfAfccAfAfccAfAfccAf	AS1182	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.35	0.73	0.84
D1183	S1183	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1183	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.19	0.6	0.94
D1184	S1184	AfgGuAfactaaGfgUfuAfufCfasUf	AS1184	aUfgGfaAfuuuCfaUfgUfafAfccAfAfgsAf	0.61	1.08	0.8

D1185	S1185	aUgfaAfaCfcAfaGfaGfuAfuuccasu	AS1185	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.16	0.52	0.72
D1186	S1186	auguaccagaGfuAfuUfcCasuf	AS1186	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.2	0.53	0.74
D1187	S1187	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1187	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.34	0.66	0.85
D1188	S1188	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1188	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.61	0.98	1.02
D1189	S1189	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuuccasu	AS1189	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.3	0.73	0.85
D1190	S1190	auguaccagaGfuAfuuccasu	AS1190	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.28	0.69	0.78
D1191	S1191	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1191	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.33	0.88	0.64
D1192	S1192	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1192	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.31	0.64	0.83
D1193	S1193	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1193	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.64	0.82	0.92
D1194	S1194	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1194	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.21	0.62	0.77
D1195	S1195	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1195	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.17	0.7	0.95
D1196	S1196	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1196	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.19	0.71	0.65
D1197	S1197	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1197	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.64	0.82	0.93
D1198	S1198	auguAfcctAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1198	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.19	0.65	0.72
D1199	S1199	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1199	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.15	0.52	0.64
D1200	S1200	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1200	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.48	0.74	0.92
D1201	S1201	auguAfcctAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1201	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.17	0.71	0.77
D1202	S1202	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1202	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.43	0.69	0.85
D1203	S1203	auguaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1203	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.14	0.61	0.76
D1204	S1204	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1204	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.16	0.56	0.89
D1205	S1205	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuIdAdTdtCfasuf	AS1205	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.13	0.57	0.9
D1206	S1206	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1206	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.29	0.73	0.89
D1207	S1207	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1207	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.16	0.56	0.78
D1208	S1208	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1208	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.22	0.67	0.89
D1209	S1209	AfuGfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1209	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.14	0.55	0.78
D1210	S1210	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1210	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.14	0.5	0.84
D1211	S1211	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCasuf	AS1211	aUfgfaAfuAfcufcufugfgefufAfcAfusGfsa	0.14	0.59	0.72

D1212	S1212	auguaaccaaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1212	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.21	0.74	0.77
D1213	S1213	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1213	adIdGdddAAfAfAfUfcfufugdGuadCadTfsa	0.15	0.53	0.91
D1214	S1214	aUfgUfaAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1214	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.12	0.71	0.87
D1215	S1215	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1215	aUdgGddAdAaAfAfUfcfufugdGuadCadTfsa	0.18	0.67	0.97
D1216	S1216	AfuGfuAfccaaagauAfuUfcfcasuf	AS1216	aUfgGraAfAfuAcicuugguAfuUfcfcasuf	0.36	0.87	1.07
D1217	S1217	AfuGfuAfccaaagauAfuUfcfcasuf	AS1217	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.37	0.73	1.03
D1218	S1218	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1218	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.23	0.42	0.84
D1219	S1219	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1219	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.43	0.71	1.03
D1220	S1220	AfuGfuAfccaaagauAfuUfcfcasuf	AS1220	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.37	0.63	0.99
D1221	S1221	AfuGfuAfccaaagauAfuUfcfcasuf	AS1221	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.29	0.84	0.88
D1222	S1222	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1222	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.31	0.8	0.99
D1223	S1223	aUfguAfAfccAfAfGfagJfuUfcfcasuf	AS1223	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.09	0.52	0.82
D1224	S1224	AfuGfuAfccaaagauAfuUfcfcasuf	AS1224	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.22	0.79	1
D1225	S1225	auGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1225	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.31	0.76	0.84
D1226	S1226	AfuGfuAfccaaagauAfuUfcfcasuf	AS1226	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.26	0.64	0.87
D1227	S1227	augUfaaccAfAgAfuUfcfcasuf	AS1227	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.33	0.79	0.81
D1228	S1228	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1228	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.464	0.932	0.978
D1229	S1229	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1229	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.453	1.047	1.178
D1230	S1230	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1230	aUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.831	0.967	1.151
D1231	S1231	auGfuAfAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1231	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.09	0.5	1.07
D1232	S1232	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1232	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.11	0.54	1.1
D1233	S1233	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1233	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.19	0.61	0.74
D1234	S1234	aUfgUfaAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1234	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.22	0.61	0.98
D1235	S1235	aUfgUfaAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1235	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.27	0.69	0.92
D1236	S1236	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1236	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.54	1.08	0.8
D1237	S1237	augUfaAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1237	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.29	0.61	0.79
D1238	S1238	AfuGfuAfccAfAfaGraGfuAfuUfcfcasuf	AS1238	AfuUfgGraAfAfuUfcfufugdGuadCadTfsa	0.31	0.6	0.88

D1239	S1239	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1239	dAUUGGdAauAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.2	0.67	0.85
D1240	S1240	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1240	dAUUGGdAauAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.23	0.58	0.68
D1241	S1241	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1241	dAUUGGdAauAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.25	0.65	0.78
D1242	S1242	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1242	dAUUGGdAadAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.18	0.64	0.84
D1243	S1243	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1243	dAUUGGdAafAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.19	0.72	0.87
D1244	S1244	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1244	dAUUGGdAadAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.16	0.55	0.8
D1245	S1245	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1245	dAUUGGdAauAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.22	0.51	0.9
D1246	S1246	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1246	dAUUGGdAadAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.27	0.78	0.66
D1247	S1247	AfuGfuAfccAfAfaGfaGfaAfUfCfasuf	AS1247	dAdtdGdAafAfefufufugfugfufuAfAfusGfsa	0.16	0.57	0.97
D1248	S1248	AfacaAfegufufufugfufufudAudAsa	AS1248	dTUdAudAgdAGicAfaGfaAfccAfefufufusu	0.06	0.09	0.36
D1249	S1249	AfacaAfegufufufugfufufuUfasa	AS1249	UfufauaGfagAfaGfaAfccAfefufufusu	0.06	0.10	0.47
D1250	S1250	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1250	UfauauGfAGCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.07	0.14	0.55
D1251	S1251	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1251	UfauauGfAFsfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.07	0.14	0.49
D1252	S1252	cAGuGuicuuGuccuAuAAddT	AS1252	UuAUAGAGGAGAAACACUGGtT	0.006		
D1253	S1253	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1253	UfauUfagaGfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.05	0.12	0.43
D1254	S1254	AfacaAfegufufufugfufufuUfasa	AS1254	UfufauaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.06	0.13	0.39
D1255	S1255	AfacaAfegufufufugfufufuUfasa	AS1255	UfufaufagaGfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.08	0.17	0.48
D1256	S1256	AfacaAfegufufufugfufufuUfasa	AS1256	UfufaufagaGfAgaaGfAfaAfccAfefufufusu	0.08	0.14	0.40
D1257	S1257	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1257	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.07	0.12	0.40
D1258	S1258	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1258	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.08	0.13	0.41
D1259	S1259	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1259	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.05	0.11	0.35
D1260	S1260	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1260	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.06	0.12	0.40
D1261	S1261	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1261	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.06	0.13	0.42
D1262	S1262	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1262	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.06	0.13	0.37
D1263	S1263	cAGuGuicuuGuccuAuAAddT	AS1263	UuAUAGAGGAGAAACACUGGtT	0.008		
D1264	S1264	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1264	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.07	0.12	0.50
D1265	S1265	AfacaAfegufufufugfufufuUfasaAf	AS1265	UfauUfagaGfAgfCfAfaGfaAfccAfefufufusu	0.12	0.13	0.48

[0410]

D1293	S1293	Af <u>ac</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1293	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.16	0.39	0.013
D1294	S1294	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1294	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.18	0.41	0.014
D1295	S1295	Af <u>ac</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1295	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.18	0.47	0.014
D1296	S1296	ad <u>Ad</u> CagedT <u>Guad<u>dt</u>T<u>cud</u>Ad<u>dt</u>T<u>asa</u></u>	AS1296	dTdT <u>au</u> d <u>Ad</u> Gage <u>cd</u> kAgd <u>Ad</u> Ca <u>dd</u> T <u>gu</u> T <u>ts</u> T <u>su</u>	0.12	0.21	0.68	0.0146
D1297	S1297	Af <u>ac</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1297	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.06	0.15	0.50	0.016
D1298	S1298	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1298	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.08	0.17	0.50	0.016
D1299	S1299	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1299	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.16	0.50	0.018
D1300	S1300	Af <u>ac</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1300	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.06	0.12	0.43	0.020
D1301	S1301	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1301	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.17	0.45	0.021
D1302	S1302	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1302	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.06	0.14	0.49	0.021
D1303	S1303	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1303	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.24	0.51	0.022
D1304	S1304	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1304	Uf <u>uf</u> Uf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.09	0.27	0.47	0.033
D1305	S1305	aadCd <u>Agd</u> Gd <u>dt</u> cat <u>dt</u> g <u>cd</u> T <u>cu</u> d <u>td</u> As <u>a</u>	AS1305	udTdT <u>dg</u> ddG <u>ca</u> dGd <u>aa</u> d <u>Ad</u> CugdT <u>dt</u> usu	0.19	0.36	0.86	0.045
D1306	S1306	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	AS1306	dt <u>u</u> u <u>d</u> Ag <u>ef</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	0.08	0.22	0.61	
D1307	S1307	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	AS1307	dt <u>u</u> u <u>d</u> Ag <u>ef</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	0.13	0.39	0.84	
D1308	S1308	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	AS1308	dt <u>u</u> u <u>d</u> Ag <u>ef</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	0.09	0.13	0.48	
D1309	S1309	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	AS1309	dt <u>u</u> u <u>d</u> Ag <u>ef</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	0.07	0.13	0.58	
D1310	S1310	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	AS1310	dt <u>u</u> u <u>d</u> Ag <u>ef</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	0.07	0.14	0.55	
D1311	S1311	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	AS1311	dt <u>u</u> u <u>d</u> Ag <u>ef</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	0.10	0.30	0.66	
D1312	S1312	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	AS1312	dt <u>u</u> u <u>d</u> Ag <u>ef</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>aa</u>	0.09	0.13	0.48	
D1313	S1313	Af <u>AC</u> faGf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1313	u <u>f</u> u <u>f</u> u <u>u</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.14	0.38	0.74	
D1314	S1314	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1314	u <u>f</u> u <u>f</u> u <u>u</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.19	0.54	
D1315	S1315	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1315	u <u>f</u> u <u>f</u> u <u>u</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.15	0.55	
D1316	S1316	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1316	u <u>f</u> u <u>f</u> u <u>u</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.16	0.53	
D1317	S1317	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1317	u <u>f</u> u <u>f</u> u <u>u</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.07	0.16	0.55	
D1318	S1318	Af <u>AC</u> faGf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1318	u <u>f</u> u <u>f</u> u <u>u</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.10	0.32	0.61	
D1319	S1319	Af <u>ac</u> Af <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	AS1319	u <u>f</u> u <u>f</u> u <u>u</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> Gf <u>uf</u> As <u>af</u>	0.08	0.16	0.53	

[0411]

D1320	S1320	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1320	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.16	0.61
D1321	S1321	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1321	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.06	0.14	0.58
D1322	S1322	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1322	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.15	0.49	0.84
D1323	S1323	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1323	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.07	0.20	0.62
D1324	S1324	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1324	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.25	0.78
D1325	S1325	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1325	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.18	0.80
D1326	S1326	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1326	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.07	0.21	0.66
D1327	S1327	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1327	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.10	0.31	0.70
D1328	S1328	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1328	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.07	0.15	0.55
D1329	S1329	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1329	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.19	0.71
D1330	S1330	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1330	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.09	0.27	0.76
D1331	S1331	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1331	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.07	0.21	0.65
D1332	S1332	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1332	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.07	0.17	0.53
D1333	S1333	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1333	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.25	0.73
D1334	S1334	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1334	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.07	0.18	0.54
D1335	S1335	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1335	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.14	0.38	0.57
D1336	S1336	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1336	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.16	0.50	0.96
D1337	S1337	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1337	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.19	0.54
D1338	S1338	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1338	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.20	0.69
D1339	S1339	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1339	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.07	0.16	0.55
D1340	S1340	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1340	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.17	0.57
D1341	S1341	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1341	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.22	0.63
D1342	S1342	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1342	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.21	0.56	0.86
D1343	S1343	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1343	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.14	0.37	0.73
D1344	S1344	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1344	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.08	0.20	0.66
D1345	S1345	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1345	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.12	0.34	0.73
D1346	S1346	Af <u>Ac</u> Gf <u>Gu</u> Uf <u>Uf</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	AS1346	uUf <u>Uf</u> Gf <u>Gu</u> Ca <u>Ac</u> Gf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> Uf <u>Uf</u> asAf	0.16	0.42	0.90

[0412]

[0413]

D1374	S1374	AfacAgfuglfuflfufuGfufuAfasAf	AS1374	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.21	0.64
D1375	S1375	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1375	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.15	0.40	0.94
D1376	S1376	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1376	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.13	0.40	0.96
D1377	S1377	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuGfufuAfasAf	AS1377	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.17	0.64
D1378	S1378	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1378	uuaufaGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.18	0.50	0.97
D1379	S1379	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1379	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.24	0.79
D1380	S1380	aacfAgfufuUfcuGfCufuAfasAf	AS1380	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.07	0.14	0.58
D1381	S1381	AfaCtagfuglfuflfufuGfufuAfasAf	AS1381	uuaufaGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.11	0.34	0.96
D1382	S1382	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1382	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.18	0.69
D1383	S1383	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1383	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.14	0.38	0.85
D1384	S1384	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1384	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.07	0.16	0.54
D1385	S1385	AfacAgfuglfuflfufuGfufuAfasAf	AS1385	uuaufaGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.20	0.75
D1386	S1386	aacagguiuclfufcfcuAudsAsa	AS1386	uufauDAGfaGfAcAfaGfaadCadCudGdTsusu	0.25	0.56	0.90
D1387	S1387	AfaCtagfuglfuflfufuGfufuAfasAf	AS1387	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.19	0.70
D1388	S1388	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1388	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.14	0.60
D1389	S1389	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1389	uuaufaGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.19	0.62
D1390	S1390	aacfAgfufuUfcuGfCufuAfasAf	AS1390	uuaufaGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.08	0.27	0.76
D1391	S1391	aacagguiuclfufcfcuAfdAdTasa	AS1391	uufauDAGfaGfAcAfaGfaadCadCudGdTsusu	0.18	0.36	0.81
D1392	S1392	AfacAgfuglfuflfufuGfufuAfasAf	AS1392	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.07	0.17	0.55
D1393	S1393	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1393	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.07	0.15	0.57
D1394	S1394	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1394	uufauGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.26	0.68	1.06
D1395	S1395	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1395	uuaufaGfAgfCfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.06	0.18	0.58
D1396	S1396	AfaCfaGfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1396	uuaufaGfaGfAcAfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.09	0.27	0.73
D1397	S1397	AfaCfaAfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1397	uufad1AGfaGfAcAfaGfaGfAcAfaGfuufuUsu	0.20	0.51	0.73
D1398	S1398	AfacAgfuglfuflfufuGfufuAfasAf	AS1398	uufauGfaGfAgfCfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.13	0.34	0.86
D1399	S1399	dAacagGuglfuflfufuGfufuAfasAf	AS1399	uufd1AdGdGdGdGdGdAdGdAdCacddTsusu	0.24	0.42	0.82
D1400	S1400	AfaCfaAfuGluUfcuGfCufuAfasAf	AS1400	uufauGfaGfAgfCfaGtaGtaCfAtufGfuufuUsu	0.49	0.85	0.78

[0414]

[0415]

[0416]

실시 예 3: TTR siRNA 상에 다양한 화학적 변형이 발생한 경우의 시험관 내 사일런싱 활성

[0417]

각각의 변형된 siRNA에 대한 IC<sub>50</sub>은 리포펙타민 RNAiMAX를 사용한 표준 리버스 형질감염(reverse transfection)에 의해 Hep3B 세포에서 측정한다. 간단히 말해서, 리버스 형질감염은 96-웰 플레이트에 웰 당 siRNA 듀플렉스 5 μl에 Opti-MEM 5 μl를 웰 당 Opti-MEM 10 μl + 리포펙타민 RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) 0.5 μl와 함께 첨가하고, 실온에서 15분 내지 20분간 인큐베이션함으로써 수행한다. 인큐베이션한 다음, 12,000개 내지 15,000개의 Hep3B 세포가 든, 무-항생제 완전 성장 배지 100 μl를 각 웰에 첨가한다. 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 인큐ベ이션한 다음, 파쇄하고, bDNA(Quantigene)에 의해 ApoB 및 GAPDH mRNA를 분석한다. IC<sub>50</sub> 측정을 위해 10 nM 내지 0.6 pM 범위의 7가지의 서로 다른 siRNA 농도를 평가하고, ApoB 형질감염된 세포에 대한 ApoB/GAPDH는 10 nM Luc siRNA로 형질감염된 세포에 대해 정상화한다.

약어	뉴클레오파이드(들)
Af	2'-F-아데노신
Cf	2'-F-시티딘
Gf	2'-F-구아노신
Uf	2'-F-우리딘
A	아데노신
C	시티딘
G	구아노신
U	우리딘
a	2'-O-메틸아데노신
c	2'-O-메틸시티딘
g	2'-O-메틸구아노신
u	2'-O-메틸우리딘
dT	2'-데옥시티미딘
s	포스포로티오에이트 결합

[0418]

[0419]

표 3은 ANGPTL3 변형된 듀플렉스이다.

표 3

듀플렉스 ID	센스 ID	SS 서열	AS ID	AS 서열	RNAmax, Hep3b		
					10nM	0.1nM	0.025nM
D2000	S2000	UfcAfAfAfuAfAfAfGfuUfcUfuUfcUfuUf	A2000	afAfGfAfGfGfuGfuAfAfUfuGfuGfAsAfsc	0.036	0.274	0.233
D2001	S2001	UfuAfAfUfUfuAfAfGfuUfuAfAfUfuUf	A2001	afAfAfAfUfuAfAfGfAgAfAfUfuAfAfAsAsa	0.044	0.278	0.247
D2002	S2002	GfcUfuAfUfuAfAfGfAfGfuUfuAfAfUfuAfAf	A2002	UfuUfuAfAfUfuGfuUfuAfAfGfuUfuAfAfAsAsa	0.062	0.474	0.449
D2003	S2003	GfAfAfAfGfuUfuAfAfGfuUfuAfAfUfuUf	A2003	afAfAfAfUfuUfuAfAfGfuUfuAfAfGfuUfuAfAfAsAsa	0.303	1.042	0.912
D2004	S2004	CfaAfAfAfCfuCfuAfAfAfUfuUfuAfAfUf	A2004	afAfAfAfUfuUfuGfuUfuAfAfUfuUfuAfAfAsAsa	0.102	0.623	0.499
D2005	S2005	AfCcAfAfGfuAfAfUfuAfAfGfuAfAfGfuAfAf	A2005	UfuUfuUfuUfuUfuGfuUfuUfuAfAfUfuGfuUfuUfuUf	0.124	0.901	0.756
D2006	S2006	CfaAfAfUfuAfAfGfuUfuUfuUfuUf	A2006	afAfAfAfAfGfAfGfuUfuAfAfGfuUfuAfAfAsAsa	0.069	0.269	0.244
D2007	S2007	CfuAfAfUfuAfAfGfAfGfuUfuAfAfAfuAfAf	A2007	UfuUfuUfuAfAfUfuGfuUfuAfAfAfuGsCsA	0.052	0.622	0.589
D2008	S2008	UfcAfAfAfUfuUfuUfuGfuUfuCfuGfuUfuUf	A2008	afAfAfAfUfuGfuUfuUfuUfuGfuUfuUfuGsUsu	0.133	0.798	0.785
D2009	S2009	AfAfChUfuGfaAfGfaAfCfuAfAfAfAf	A2009	UfuAfAfUfuUfuAfAfUfuUfuUfuUfuAfAfGsCsc	0.097	0.671	0.528
D2010	S2010	AfCfaAfUfuAfAfGfuUfuCfuUfuUfuUf	A2010	afAfAfAfAfGfAfGfuUfuAfAfUfuUfuGsA	0.145	0.308	0.293
D2011	S2011	CfuCfcAfAfGfCfAfAfAfUfuAfAfGfuUf	A2011	afUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuGsAsu	0.122	0.582	0.938
D2012	S2012	CfAfAfGfuUfuAfAfAfUfuUfuGfcCfaAf	A2012	UfuGfcUfuAfAfUfuUfuUfuUfuUfuGsUfsc	0.102	0.843	0.733
D2013	S2013	GlfcUfuAfAfGfAfChUfuGfuCfcAfAf	A2013	UfuUfuAfAfAfAfGfuUfuAfAfGsCsc	1.133	1.105	1.022
D2014	S2014	CfaAfAfUfuUfuUfuAfAfUfuUfuUf	A2014	afAfAfCfuGfuUfuAfAfUfuUfuUfuGsAfsg	0.077	0.413	0.450
D2015	S2015	AfCufAfAfGfAfAfUfuAfAfUfuAfAf	A2015	UfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuGsUfsc	0.055	0.293	0.364
D2016	S2016	CfcAfAfGfAfAfAfUfuUfuGfAfUfuUf	A2016	afAfUfuUfuGfuUfuUfuUfuUfuGsAfsg	0.080	0.650	0.499
D2017	S2017	GraUgfUfuAfAfUfuUfuUfuAfCfcAfAf	A2017	afUfuUfuAfAfUfuUfuUfuUfuUfuGsGs	0.076	0.605	0.579
D2018	S2018	UfuUfuAfAfGfAfCfuUfuUfuUfuUfuAfAf	A2018	UfuUfuUfuAfAfGfAfCfuUfuAfAfGsCsCsc	1.326	1.098	0.927
D2019	S2019	AfAfCfaAfUfuUfuGfAfUfuCfuUfuUf	A2019	afAfAfAfUfuGfAfUfuAfAfUfuUfuGsAsa	0.047	0.560	0.477
D2020	S2020	CfuGfAfAfGfAfAfAfCfuAfAfUfuAfAf	A2020	UfuUfuUfuAfGfuUfuAfAfUfuUfuGsUfsc	0.066	0.690	0.681
D2021	S2021	AfAfUfuAfAfGfAfUfuUfuUfuUfuUf	A2021	afAfAfAfGfAfAfGfAfUfuUfuUfuGsUsu	0.041	0.611	0.251
D2022	S2022	AfAfUfuCfuAfAfUfuUfuGfUfuUfuAf	A2022	UfuUfuCfuAfAfUfuUfuGfUfuUfuGsGs	0.053	0.555	0.516
D2023	S2023	UfuUfuUfuUfuGfAfAfUfuUfuUfuAf	A2023	UfuUfuCfuAfAfUfuUfuGfAfAfGsGs	0.779	1.005	0.963

[0420]

D2024	S2024	GfgGfcCfaAfauUfaUfgAfAfauAfuf	A2024	aAfuaFuUfgCfaUfuuaUfuuaUfuufcfcCfcCsFsU		1.487	0.949	0.883
D2025	S2025	AfcAfauUfuUfgAfauCfaUfgAfuf	A2025	aAfaAfauGfaCfaAfauAfuAfuGfuUfg	0.043	0.432	0.477	
D2026	S2026	AfgAfauCfaAfauAfuAfuCfaAfaf	A2026	uUfgUfuGfuUfuUfuauGfaAfufcfcUfsc	0.324	1.042	0.905	
D2027	S2027	AfuAfauAfCfcUfcUfuUfuUfuAfuf	A2027	aAfaAfauAfAfgAfUfgAfCfuUfuAfuf	0.042	0.283	0.224	
D2028	S2028	AfgAfauUfgCfaUfuUfgUfaAfafGfaAf	A2028	afcGfuUfuCfaUfaGfaAfauAfufcfcUfsg	0.349	0.936	0.896	
D2029	S2029	UfcAfugUfgGfaCfaUfgCfaUfgAfuf	A2029	uAfaAfauAfCfaUfuUfgCfcAfchGfcsAfsg	0.914	0.907	0.944	
D2030	S2030	GfgCfcAfaAfauAfauAfufCfaAfuf	A2030	aAfuAfauUfgUfuUfgAfuUfuGfcCcCfsU	0.047	0.353	0.326	
D2031	S2031	CfaUfuUfuUfgAfCfaUfgCfaUfuUfuAf	A2031	uAfaAfauAfUfgAfCfaAfauAfuf	0.110	0.867	0.842	
D2032	S2032	UfaCfaUfuUfaAfCfaUfaAfCfaAfaf	A2032	UfgAfCfcUfcUfuUfgUfuUfgUfaUfcsfU	0.200	0.699	0.656	
D2033	S2033	UfuufuAfauUfgUfcUfcUfuAfuf	A2033	aAfaAfufcfcAfgeaaAfauAfuAfasAfsg	0.050	0.218	0.192	
D2034	S2034	UfuGfcUfuUfgUfuUfgAfufCfaUfgAfuf	A2034	uUfcAfauCfcUfuauCfaUfaGfcAfafsAfU	0.096	0.792	0.640	
D2035	S2035	CfaGfuUfgGfgAfCfaUfgUfuUfuAfaf	A2035	uUfuAfauGfaCfcAfUfgAfCfcAfufsAfsa	0.127	0.936	0.890	
D2036	S2036	AfaAfauUfaAfufCfaUfuUfuAfufAfaAf	A2036	uUfuGfaAfauUfuUfgUfcAfufuAfufusGfg	0.061	0.683	0.668	
D2037	S2037	GfaUfcAfugUfcUfuUfuUfgAfufCfaUf	A2037	uAfgAfufcfaAfauGfaCfaUfuUfcfcAfsa	0.157	1.010	0.723	
D2038	S2038	AfcAfauUfaAfufCfcUfcAfufCfaAf	A2038	uUfuGraCfcUfuUfgUfuUfgAfufuAfufusAfsg	0.047	0.532	0.525	
D2039	S2039	UfuUfuUfuGfuUfcUfcUfuAfufifiuUf	A2039	aAfuAfauAfUfgAfgeAfAfufuAfufaAfafsAfa	0.031	0.505	0.238	
D2040	S2040	UfgCfcUfuUfuUfuAfufCfaAfufGfuAfaf	A2040	uUfuAfufcfcUfuUfgUfuAfufuAfufuAfufsAfsa	0.056	0.484	0.408	
D2041	S2041	GfgGfcCfaUfgUfcUfuUfuAfufGfcUfuUf	A2041	aAfgUfcUfuUfuAfufcfcAfufcfcAfsa	0.570	0.999	0.994	
D2042	S2042	UfgAfcaUfuUfuUfuAfufCfaAfufCfaAf	A2042	uUfgAfufuUfuUfgUfuAfufGfuUfcfsAfU	0.065	0.870	0.728	
D2043	S2043	AfuCfcAfufcUfuUfuUfuAfufGfcUfuUf	A2043	aUfaGfaUfcUfuAfufaaAfgeAfufcUfgAfufsAfsa	0.048	0.362	0.282	
D2044	S2044	CfaUfuUfaAfufCfcUfcAfufGfcUfaAfaf	A2044	uUfuUfgAfCfcUfuUfgUfuUfuAfufsAfsa	0.314	0.904	0.937	
D2045	S2045	CfuUfgAfactfUfcfaAfufCfcUfuUf	A2045	aAfgUfcUfuUfuAfufcfcAfufcfcAfufsAfsg	0.060	0.295	0.251	
D2046	S2046	CfcAfufcUfcfaAfufCfcUfuUfgAfufAfaAf	A2046	uUfuCfcUfuUfuUfgUfuUfgAfufAfaAf	0.052	0.570	0.599	
D2047	S2047	AfaGfaGfcCfaCfcUfaAfufCfcUfuUf	A2047	uUfaAfufuUfgUfuUfgUfuUfgUfuUfgUfuUf	0.028	0.369	0.381	
D2048	S2048	AfaAfcaAfufCfcUfuAfufAfufGfcUfaAfaf	A2048	uUfuGfaUfgUfcUfuUfuUfgUfuUfgUfuUf	0.039	0.227	0.204	
D2049	S2049	GfcAfufAfufCfcUfuAfufAfufGfcAfuf	A2049	aUfuUfuUfuUfuAfufuUfgAfufuAfufuAfufsAf	0.032	0.437	0.422	
D2050	S2050	AfuAfufAfufCfcUfuAfufCfcAfufAfaAf	A2050	uUfuUfuUfgAfufuUfgAfufuAfufuAfufsAf	0.297	0.946	0.850	

D2051	S2051	GiaAfcUfcAfcAfActfCtaAfaAfUfcUfaGiaAf	A2051	uAfAfaGiuUfuHugUfuGiaAfUfuGiuGiuUfcUfcAfa	0.179	0.929	0.884
D2052	S2052	UfcAfcUfcAfcAfActfCtaAfaAfUfcUfaUf	A2052	aUfuUfcUfuUfuUfuUgUfuGiaAfUfuGiuUfcUfcAfa	0.091	0.536	0.524
D2053	S2053	AfcAfcAfcAfActfCtaAfcUfuUfUfaUf	A2053	aUfuAfaGiuUfuGiuUfuGiuUfuGiuUfcUfcUfcUfc	0.086	0.611	0.621
D2054	S2054	GiaUfaAfUfcAfcAfActfCtaAfaAfUfcUfUf	A2054	aAfGiuUfuUfuGiuUfuGiuUfuGiuUfuGiuUfcUfcUfc	0.058	0.676	0.591
D2055	S2055	CtaUfaGiuCtaAfcUfuAfaAfUfcUfaAfUfUf	A2055	uAfUfuUfcUfuUfuUfuUgUfuGiuUfcUfcUfcUfcUfc	0.048	0.630	0.674
D2056	S2056	UfaUfaAfCtaUfcAfcAfUfcUfaAfUfUf	A2056	aUfuUfuUgUfuGiuUfuUfuUgUfuGiuUfcUfcUfcUfc	0.072	0.534	0.459
D2057	S2057	AfcUfcUfaUfcUfcAfActfCtaAfcUfuUfUf	A2057	uUfuCtaAfUfuUfuUgUfuGiuUfuGiuUfcUfcUfc	0.161	0.864	0.775
D2058	S2058	AfcUfuCtaAfCtaAfAfUfuUfUfAfuAfUfUf	A2058	uAfUfuCtaAfUfuUfuUgUfuGiuUfuGiuUfcUfcUfc	0.198	0.969	0.865
D2059	S2059	GiaGicAfcAfcUfuAfCtaAfActfCtaAfUfuUf	A2059	aAfUfuAfUfuUfuUgUfuGiuUfuGiuUfcUfcUfcUfc	0.031	0.253	0.210
D2060	S2060	AfcCtaAfActfCtaAfActfCtaAfUfuAfUfUf	A2060	uAfUfuGiaCtaAfUfcUfuUfuUgUfuGiuUfuGiuUfc	0.035	0.561	0.569
D2061	S2061	AfcUfcAfcAfcUfuAfAfcAfcAfUfuGiaAf	A2061	uUfuUfuUfuUfcUfuUfuUfuUfuGiuUfcUfcUfcUfc	0.057	0.668	0.386
D2062	S2062	AfcUfcAfcAfcUfuAfGiaAfAfGiaAfUfUf	A2062	uUfuAfCtaUfcUfuUfuUfuUfuGiuUfcUfcUfcUfc	0.720	1.017	0.924
D2063	S2063	CfuUfcAfcAfUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfc	A2063	uUfuUfuCtaAfGfcUfcUfuUfuUfuGiuUfcUfcUfc	0.324	1.020	0.963
D2064	S2064	CfuUfcAfcAfAfcAfAfUfuAfUfUf	A2064	aUfuUfuUfcUfcUfuUfuUfuUfuGiuUfcUfcUfcUfc	0.048	0.549	0.531
D2065	S2065	CtaAfUfcAfcUfuAfCtaAfUfuAfUfcAfcAf	A2065	uUfuAfUfuAfAfcUfuUfuUfuUfuGiuUfcUfcUfc	0.046	0.739	0.649
D2066	S2066	AfcCtaAfActfCtaAfUfuAfGiaAfAfGiaAf	A2066	uUfuUfuUgUfcUfuAfUfuUfuUfuGiuUfcUfcUfc	0.076	0.840	0.777
D2067	S2067	GiaAfCtaAfActfCtaAfUfuAfUfuCtaAfUfUf	A2067	aAfAfAfAfAfAfUfuUfuUfuUfuUfuGiuUfcUfc	0.103	0.916	0.808
D2068	S2068	GiaAfUfuAfGicUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfc	A2068	uUfuAfUfuCtaAfUfuAfUfuUfuUfuGiuUfcUfc	0.046	0.532	0.520
D2069	S2069	UfgAfAfUfcCtaAfCtaAfUfuAfUfcAfcAf	A2069	uUfuUfuUfuCtaAfAfAfAfAfAfUfuUfuGiuUfc	0.067	0.894	0.822
D2070	S2070	UfuCtaAfAfAfAfAfUfuAfUfuAfUfuAfUfUf	A2070	aAfAfUfuCtaAfAfAfAfAfAfUfuUfuUfuGiuUfc	0.052	0.557	0.395
D2071	S2071	AfcCtaAfActfCtaAfUfuAfUfuCtaAfUfUf	A2071	uUfuGiaAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuGiuUfc	0.025	0.220	0.232
D2072	S2072	CtaAfCtaAfAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuAfUfUf	A2072	uUfuAfUfuUfuAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuGiuUfc	0.293	0.923	0.899
D2073	S2073	AfcCtcCtActfGfaAfAfUfuUfuUfuUfuAfUfUf	A2073	aUfuGiaAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuGiuUfc	0.021	0.375	0.356
D2074	S2074	UfuUfcUfuUfuGiaAfUfuCtaAfCtaAfUfUf	A2074	uUfuAfUfuGiaAfUfuGiaAfUfuGiaAfUfuGiaAf	0.052	0.402	0.513
D2075	S2075	GiaAfAfGicCtUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfc	A2075	uUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfu	0.171	0.904	0.893
D2076	S2076	AfcUfuUfuUfuGiaAfAfGicCtaAfCtaAfUfUf	A2076	uUfuAfUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfu	0.142	0.614	0.688
D2077	S2077	AfcUfcAfActfCtaAfUfuAfUfuCtaAfAfAf	A2077	uUfuUfuAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuAfUfuUfu	0.020	0.312	0.316

[0422]

D2078	S2078	CfAfcAfCfaUfAfAgfCfAfcAfUfaAfAfaAf	A2078	uUfuUfuUfuUfgAfcaUfCfUfGfUfUfUfUfUfGfUf	0.026	0.313	0.393
D2079	S2079	CfAfcAfCfaAfAfcAfUfUfCfUfAfUfCfUfUf	A2079	aAfAfUfAfAfAfcAfUfUfCfUfUfGfUfGfUf	0.012	0.596	0.345
D2080	S2080	GfufCfcUfUfUfgAfCfUfAfUfCfUfAfUfCfUfAf	A2080	uUfuGfUfUfUfgAfguUfAfUfAfUfGfUfGfUf	0.054	0.503	0.456
D2081	S2081	CfUfcUfUfGfAfcAfGfAfAfAfUfUfCfUfAf	A2081	uAfAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.050	0.596	0.531
D2082	S2082	AfUfuAfAfAfGfCfAfcAfUfAfUfCfUfAf	A2082	uAfUfuAfAfAfGfCfUfAfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.064	0.806	0.928
D2083	S2083	CfAfAfCfUfAfAfCfUfUfAfUfAfAfAfAfUf	A2083	aUfuUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.056	0.844	0.761
D2084	S2084	CfAfGfCfAfUfAfUfAfUfAfUfAfUfAfUfAf	A2084	uUfuUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.046	0.859	0.756
D2085	S2085	GfAfAfUfAfAfAfAfUfUfUfAfAfAfAfAfUf	A2085	aUfuUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.039	0.615	0.612
D2086	S2086	UfcAfUfUfGfAfcUfUfAfUfAfUfAfUfAf	A2086	uUfuUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.057	0.724	0.663
D2087	S2087	UfcUfAfUfUfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2087	uUfuAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.732	1.028	0.915
D2088	S2088	UfuUfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2088	uUfuGfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.061	0.795	0.785
D2089	S2089	AfAfAfCfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2089	uUfuGfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.330	1.017	0.865
D2090	S2090	AfAfCfAfUfAfUfAfUfAfUfAfUfAfUfAf	A2090	uUfuCfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.038	0.606	0.589
D2091	S2091	AfAfCfcAfCfAfAfAfUfCfAfUfCfAfUf	A2091	aAfUfUfGfAfAfAfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.301	0.850	0.753
D2092	S2092	AfAfUfCfAfUfUfAfUfAfUfAfUfAfUf	A2092	uUfuAfUfUfAfAfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.407	0.791	0.726
D2093	S2093	GfAfUfGfAfUfCfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2093	aUfuGfAfAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.120	0.658	0.654
D2094	S2094	CfUfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2094	uUfuGfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.071	0.610	0.645
D2095	S2095	AfAfAfCfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2095	aAfAfUfUfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.029	0.306	0.461
D2096	S2096	CfAfUfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2096	aAfAfUfUfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.031	0.510	0.595
D2097	S2097	GfAfCfcAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2097	aAfAfUfUfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.075	0.697	0.845
D2098	S2098	GfAfUfCfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2098	uUfuAfUfUfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.130	0.831	0.951
D2099	S2099	GfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2099	uUfuAfUfUfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.058	0.828	0.938
D2100	S2100	GfAfCfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2100	uUfuAfUfUfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.026	0.564	0.856
D2101	S2101	GfGfAfAfUfCfCfAfAfAfAfAfUf	A2101	uAfGfUfUfGfUfUfUfUfCfCfAfAf	0.314	0.948	1.033
D2102	S2102	AfCcCfcAfAfAfAfAfAfAfUf	A2102	aAfAfCfUfUfAfAfAfAfAfAfUf	0.033	0.448	0.675
D2103	S2103	GfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2103	uUfuGfAfUfUfUfAfAfAfAfAfUf	0.156	0.897	0.912
D2104	S2104	GfAfCfAfAfAfCfUfAfAfAfAfUf	A2104	uUfuCfAfAfAfCfUfAfAfAfAfUf	0.056	0.619	0.769

[0423]

[0424]

D2132	S2132	GfgUfaGfuctAfuUfgfAfAfAfAfAfUf	A2132	aAfUfaAfUfaGfuctAfuUfgfAfAfAfAfUf	0.427	0.988	0.918
D2133	S2133	AfUcIgAfAfuAfaGfAUfgGfAfcAfAfAfAf	A2133	uUfgGfAfuGfuctAfuUfgfAfAfAfAfUf	0.170	0.706	0.890
D2134	S2134	CfUfaGfAfaGfAfuAfuAfuCfcfaAf	A2134	aUfgGfAfuGfuctAfuUfgfAfAfAfAfUf	0.033	0.543	0.733
D2135	S2135	GfuUfgGfAfAfCfUigGfAfAfAfAfAfAf	A2135	uUfgGfUfuUfgfAfAgfuctAfuUfgfAfUf	0.137	0.975	0.944
D2136	S2136	AfAfUfuAfuAfuUfgfAfAfAfAfUf	A2136	aAfAfuGfuctAfuUfgfAfAfAfAfUf	0.114	0.882	0.940
D2137	S2137	CfaAfUCCfgAfAfAfAfAfAfAfUf	A2137	aAfUfuGfuctAfuUfgfAfAfAfAfUf	0.155	0.755	0.686
D2138	S2138	CfuAfUfuGfGfAfUfcAfAfAfAfAf	A2138	uUfgCfuUfuGfGfAfuUfgfAfAfAfAf	0.196	0.825	0.658
D2139	S2139	AfAfAfCfcUfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2139	uUfgAfUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.133	0.704	0.671
D2140	S2140	AfUcIcAfUctAfAfCfcAfAfAfAfAf	A2140	uUfgUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.184	0.775	0.658
D2141	S2141	AfAfCfuGfGfAfAfAfAfAfAfAfAf	A2141	uUfgUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.076	0.682	0.777
D2142	S2142	AfAfAfUfuUfgfAfAfAfAfAfAfUf	A2142	aAfAfAfUfuUfgfAfAfAfAfAfAfUf	0.448	0.659	0.761
D2143	S2143	AfAfUfcCfcGfAfAfAfAfAfAfUf	A2143	aAfAfUfcUfuUfgfAfAfAfAfAfAfUf	0.097	0.844	0.924
D2144	S2144	UfaCfuUfgAfUfcAfAfAfAfAfAf	A2144	uUfgUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.084	0.875	0.947
D2145	S2145	CfaAfCcUfAfAfAfAfAfAfAfUf	A2145	uUfgUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.104	0.811	0.814
D2146	S2146	UfgfAfUfuGfAfUfuAfAfAfAfUf	A2146	aAfAfUfuGfCfcUfAgfUfuAfAfAfAf	0.046	0.549	0.680
D2147	S2147	AfUfUfgAfAfAfAfAfAfAfAfAf	A2147	uCfcUfuUfuAfAfUfuUfgfAfAfAfUf	0.079	0.890	1.005
D2148	S2148	GfaGfAfUfuGfAfAfAfAfAfAfAf	A2148	aAfAfAfUfuUfgfAfAfAfAfAfAfUf	0.497	0.676	0.783
D2149	S2149	AfUfUfgGfAfUfcAfAfAfAfAfAf	A2149	uUfgUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.049	0.699	0.907
D2150	S2150	AfUfGfUfuAfAfAfAfAfAfAfAf	A2150	uUfgGfUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.093	0.928	0.941
D2151	S2151	UfgAfAfUfgAfAcUfUfgAfAfAfUf	A2151	aAfAfUfuUfgfAfUfuUfgfAfAfAfUf	0.201	0.736	0.885
D2152	S2152	CfuGfAfGfCtaAfAfUfuAfAfGfAf	A2152	uGfcCfuUfuUfgfAfAfAfAfAfUf	0.071	0.938	0.872
D2153	S2153	AfUfuAfUfgUfuAfAfAfAfUfUf	A2153	uUfgAfAfUfuUfuUfgfAfAfAfAfUf	0.504	0.816	0.689
D2154	S2154	GfaAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAf	A2154	aAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.061	0.723	0.922
D2155	S2155	AfUfUfgUfgAfAfAfAfAfAfAfUf	A2155	uUfgGfUfuUfgfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.071	0.689	0.869
D2156	S2156	GfuCfuCtaAfAfAfAfAfAfAfAf	A2156	uAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.133	0.643	0.974
D2157	S2157	GfaAfAfAfUfUfgAfAfAfAfUfAf	A2157	uAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfUf	0.204	0.751	1.008
D2158	S2158	UfgAfAfGfAfAfAfAfAfAfAfAf	A2158	uUfgCfcUfuUfgfAfAfAfAfAfUf	0.089	0.820	0.937

[0426]

[0427]

실시예 4: ANGPTL3 siRNA 상에 다양한 화학적 변형이 발생한 경우의 시험관 내 사일런싱 활성

[0428]

세포 배양 및 형질감염

Hep3B 세포 (ATCC, Manassas, VA)는 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서, 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 글루타민(ATCC)이 보충된 RPMI(ATCC)에서 거의 꽉 차게 배양한 다음, 트립신으로 처리하여 플레이트에서 떼어낸다. 형질감염은, 웰 당 Opti-MEM 14.8 μl + 리포렉타민 RNAiMax 0.2μl (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를, 96-웰 플레이트의 웰 당 siRNA 듀플렉스 5 μl에 첨가하고, 실온에서 15분간 인큐베이션함으로써 수행하였다. 그 후, Hep3B 세포를 약 2 x 10<sup>4</sup> 개로 포함하는, 무-항생제 완전 성장 배지 80 μl를 siRNA 혼합물에 첨가한다. 세포는 24시간 또는 120시간 동안 인큐베이션한 다음, RNA 정제한다. 다르게 언급되지 않는 한, 단일 용량 실험은 10 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험은 10 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.1, 0.05 nM, 0.01 nM, 0.005 nM, 0.001 nM, 0.0005 nM, 0.0001 nM, 0.00005 nM 및 0.00001 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행한다.

[0430]

*ABI 고용량 cDNA 역전사 키트 (Applied Biosystem, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성*

[0431]

반응 당  $2 \mu\text{l}$  10X 완충액,  $0.8 \mu\text{l}$  25X dNTPs,  $2 \mu\text{l}$  랜덤 프라이머,  $1 \mu\text{l}$  역전사효소,  $1 \mu\text{l}$  RNase 억제제 및  $3.2 \mu\text{l} \text{H}_2\text{O}$ 의 마스터 믹스(master mix)를  $10 \mu\text{l}$ 의 총 RNA에 첨가하였다. Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 유전자 증폭기(thermal cycler)(Hercules, CA)를  $25^\circ\text{C}$  10 min,  $37^\circ\text{C}$  120 min,  $85^\circ\text{C}$  5 sec,  $4^\circ\text{C}$  유지로 이루어진 단계들을 통해 사용함으로써 cDNA를 생성하였다.

[0432] 실시간 PCR

[0433] 384웰로 구성된 50개의 플레이트(Roche cat # 04887301001)의 웰 당  $0.5 \mu\text{l}$  GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystem Cat #4326317E),  $0.5 \mu\text{l}$  ANGPTL TaqMan 프로브(Applied Biosystem cat # Hs00205581\_m1) 및  $5 \mu\text{l}$  Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 cDNA  $2 \mu\text{l}$ 를 첨가하였다. 실시간 PCR은  $\triangle\triangle\text{Ct}$ (RQ) 분석법을 사용해 ABI 7900HT 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystem)에서 수행하였다. 요약한 표에서 다르게 주지하지 않는 한, 각각의 듀플렉스는 2개의 독립적인 형질감염에서 시험하였으며, 각각의 형질감염은 이중으로 분석하였다.

[0434] 상대 배수 변화를 계산하기 위해, 실시간 데이터를  $\triangle\triangle\text{Ct}$  방법으로 분석하고,  $10 \text{nM AD-1955}$ 로 형질감염된 세포, 또는 mock 형질감염된 세포로 수행한 분석법에 대해 정상화하였다. IC<sub>50</sub>은 XLFit를 이용해 4개의 파라미터 모델을 사용해 계산하고, 동일한 용량 범위 또는 이 자체의 최저 용량에서 AD-1955로 형질감염된 세포 또는 네이브(naive) 세포에 대해 정상화하였다. 음성 대조군으로서 사용되는 AD-1955 서열은 루시퍼라제를 타겟으로 하며 하기 서열을 가진다:

[0435] 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT;

[0436] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT.

[0437] 전술한 다양한 구현예들은 조합되어 추가적인 구현예들을 제공할 수 있다. 본 명세서에서 참조되는 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공개들 모두는 각각 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 구현예들의 양태들은, 다양한 특허, 출원, 및 공개의 개념들을 적용할 필요가 있는 경우 변형되어, 더욱 추가적인 구현예들을 제공할 수 있다.

[0438] 전술한 설명의 구현예들에 이들 및 다른 변화들이 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구항에서, 사용되는 용어들은 청구항을 상세한 설명 및 청구항에서 개시되는 특정 구현예들에 한정해서는 안되며, 그보다는 이런 청구항들에 대한 등가물의 전 범위에서 모든 가능한 구현예들을 포함해야 한다. 따라서, 청구항들은 개시내용에 의해 한정되지 않는다.

## 서 열 목 록

### SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> MODIFIED RNAi AGENTS

<130> XXXXXXXX

<150> US 61/561,710

<151> 2011-11-18

<160> 1208

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Exemplary

hydrophobic membrane translocation peptide

<400> 1

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro

1                   5                   10                   15

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213>

> Unknown

<220><223> Description of Unknown: RFGF

analogue peptide

<400> 2

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1                   5                   10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 3

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1                   5                   10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 4

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1                   5                   10                   15

<210> 5

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 5

auguaaccaa gagauuucca u                           21

<210> 6

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 6

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 7

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 8

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 9

auguaaccca gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 10

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 11

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 11

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 12

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 12

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 13

auguaaccaa gagauacga u	21
<210> 14	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 14	
ugggauuuca uguaccaag a	21
<210> 15	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
 <400> 15	
ugggauuuca uguaccaag a	21
<210> 16	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 16	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 17	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 17	
ugggauuuca uguaccaag a	21

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 18

auguaaccaa gagauaacga u

21

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 19

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 20

auguaaccaa gagtatucca u

21

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 21

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 22

ugggauuuca uguaaccaag a

21

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 23

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 24

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 25

auguaaccaa gaguauucca u	21
-------------------------	----

<210> 26

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 26

auguaaccaa gaguauucca u	21
-------------------------	----

<210> 27

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 27

tgggatuuca ugtaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 28

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 28

auguaaccaa gaguauucca u	21
-------------------------	----

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 29

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 30

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 31

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 32

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 33

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 33

atguaaccaa gagtautcca t 21

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 34

atgtaaccaa gagtatuucca u 21

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 35

ugggauuuca uguaaccaaag a 21

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 36

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 37

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 38

ugggauuuca uguaccaag a 21

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 39

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 40

ugggauuuca uguaccaag a	21
------------------------	----

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 41

ugggauuuca uguaccaag a	21
------------------------	----

<210> 42

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 42

ugggauuuca uguaccaag a	21
------------------------	----

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 43

ugggauuuca uguaccaag a	21
------------------------	----

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 44

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 45

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 46

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 47

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 48

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 48

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 49

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 50

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 50

auguaaccaa gaggauucca u	21
-------------------------	----

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 51

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 52

ugggauuuca uguaccaag a

21

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 53

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 54

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 55

ugggauuuca uguaccaag a

21

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 56

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 57

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 58

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 58

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 59

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 59

auguaaccaa gagtauucca u	21
-------------------------	----

<210> 60

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 60

auguaaccaa gagtatucca u	21
-------------------------	----

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 61

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 62

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 63

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 63

auguaaccaa gagauucca u 21

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 64

auguaaccaa gagtatucca u 21

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 65

atguaaccaa gagtatucca t 21

&lt;210&gt; 66

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 66

auguaaccaa gagauucca u 21

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 67

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 68

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 68

auguaaccca gagtaucca u 21

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 69

auguaaccaa gagtaucca u 21

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 70

auguaaccaa gagtatucca u 21

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 71

auguaaccaa gaguatucca u	21
-------------------------	----

<210> 72

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 72

auguaaccaa gagtatucca u	21
-------------------------	----

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 73

auguaaccaa gagtatucca u	21
-------------------------	----

<210> 74

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 74

auguaacctca gagauucca u	21
-------------------------	----

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 75

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 76

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 76

ugggauuuca uguaccaag a	21
------------------------	----

<210> 77

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 77

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 78

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 78

auguaaccaa gagtatucca u	21
-------------------------	----

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 79

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 80

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 80

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 81

auguaaccaa gaguattcca u 21

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 82

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 83

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 84

auguaaccaa gagtatucca u 21

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 85

auguaaccaa gagauauucca u	21
--------------------------	----

<210> 86

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 86

auguaaccaa gagauauucca t	21
--------------------------	----

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 87

auguaaccaa gagauauucca u	21
--------------------------	----

<210> 88

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 88

auguaaccaa gagauauucca u	21
--------------------------	----

<210> 89

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 89

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 90

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 91

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 91

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 92

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 92

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 93

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 93

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 94

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 94

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 95

auguaaccaa gaguauucca u 21

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 96

auguaaccaa gagtatucca u 21

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 97

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 98

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 99

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 100

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 100

auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 101	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 101	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 102	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 102	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 103	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 103	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 104	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 104	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 105	

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 105

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 106

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 107

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 108

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 108

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 109

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 109

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 110

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 111

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 111

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 112

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 113

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 113

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 114

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 115

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 115

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 116

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 117

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 117

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 118

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 118

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 119

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 119

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 120

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 121

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 122

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 123

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 123

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 124

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 124

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 125

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 125

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 126

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 126

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 127

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 127

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 128

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 128

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 129

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 129

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 130

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 131

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 132

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 133

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 134

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 135

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 135

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 136

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 137

auguaaccaa gagauucca u 21

&lt;210&gt; 138

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 138

auguaaccaa gagauucca u 21

&lt;210&gt; 139

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 139

auguaaccaa gagauucca u 21

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 140

auguaaccaa gagauucca u 21

&lt;210&gt; 141

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 141

auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 142	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 142	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 143	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 143	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 144	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 144	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 145	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 145	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 146	

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 146

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 147

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 147

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 148

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 148

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 149

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 149

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 150

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 151

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 152

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 153

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 154

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 155

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 156

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 157

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 158

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 159

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 160

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 161

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 162

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 163

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 164

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 165

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 166

ugggauuuca uguaaccaag a	21
<210> 167	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 167	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 168	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 168	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 169	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 169	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 170	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 170	
auguaaccaa gaguauucca u	21

&lt;210&gt; 171

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 171

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 172

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 172

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 173

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 173

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 174

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 174

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 175

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 175

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 176

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 176

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 177

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 177

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 178

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 179

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 180

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 180

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 181

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 181

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 182

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 182

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 183

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 183

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 184

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 185

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 186

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 187

auguaaccaa gaguauucca u	21
-------------------------	----

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 188

auguaaccaa gaguauucca u	21
-------------------------	----

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 189

auguaaccaa gaguauucca u	21
-------------------------	----

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 190

auguaaccaa gaguauucca u	21
-------------------------	----

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 191

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 192

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 192

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 193

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 193

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 194

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 194

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 195

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 195

auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 196	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 196	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 197	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 197	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 198	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 198	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 199	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 199	
auguaaccaa gagauucca u	21

<210> 200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 200

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 201

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 201

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 202

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 203

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 203

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 204

<211> 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 204

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 205

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 205

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 206

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 206

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 207

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 207

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 208

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 208

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 209

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 210

auguaaccaa gagtattcca u	21
-------------------------	----

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 211

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

&lt;210&gt; 212

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 212

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 213

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 213

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 214

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 214

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 215

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 215

auguaaccaa gaguauucca u

21

&lt;210&gt; 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 216

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 217

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 218

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 218

auguaaccaa gagauatcca u	21
-------------------------	----

<210> 219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 219

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 220

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 220

auguaaccaa gaguattcca u

21

&lt;210&gt; 221

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 221

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 222

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 222

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 223

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 223

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 224

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 224

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 225

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 225

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 226

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 226

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 227

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 227

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 228

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 229

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 230

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 231

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 232

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 232

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 233

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 233

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 234

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 234

auguaaccaa gagauucca u

21

&lt;210&gt; 235

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 235

auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 236	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 236	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 237	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 237	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 238	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 238	
auguaaccaa gagauucca u	21
<210> 239	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 239	
auguaaccaa gagauucca u	21

&lt;210&gt; 240

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 240

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 241

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 241

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 242

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 242

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 243

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 243

auguaaccaa gagauuucca u

21

&lt;210&gt; 244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 244

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 245

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 246

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 247

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 248

<211> 21

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 248

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 249

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 249

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 250

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 250

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 251

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 251

auguaaccaa gagauuucca u 21

&lt;210&gt; 252

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 252

auguaaccaa gagauucca u	21
------------------------	----

<210> 253

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 253

aacaauguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 254

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 255

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 256

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 257

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 257

caguguucuu gcucuauaat t

21

<210> 258

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 258

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 259

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 260

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 260

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 261

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 261

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 262

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 262

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 263

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 263

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 264	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 264	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 265	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 265	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 266	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 266	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 267	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 267	
aacaguguuc uugcucuaua a	21

<210> 268

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 268

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 269

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 269

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 270

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 270

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 271  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 272  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments  
<400> 272  
aacaaauguuc uugcucuaua a 21  
<210> 273  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 273  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 274  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 274

caguguucuu gcucuauaat t 21

&lt;210&gt; 275

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 275

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 276

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 276

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 277

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 277

caguguucuu gcucuauaat t 21

&lt;210&gt; 278

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 278

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 279

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 280

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 280

caguguucuu gcucuauaat t	21
-------------------------	----

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 281

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

&lt;210&gt; 282

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 282

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 283

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 283

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 284

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 284

caguguucuu gcucuauaat t

21

&lt;210&gt; 285

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 285

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 286

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 287

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 288

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 288

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 289

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 290

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 290

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 291

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 291

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 292

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 292

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 293

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 293

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 294

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 294

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 295

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 295

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 296

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 296

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 297

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 297

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 298

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 298

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 299

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 299

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 300

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 300

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 301

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 301

aacagtguuc tugctcuata a

21

<210> 302

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 302

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 303

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 304

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 304

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 305

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 306

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 306

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 307

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 307

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 308

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 308

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 309

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 309

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 310

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 310

aacagugtuc ttgctcuata a 21

<210> 311

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 311

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 312

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 312

aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 313

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 313

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 314

aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 315

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 315

aacaauguuc utgcucuaua a 21

<210> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 316

aacaauguuc uugcucuata a 21

<210> 317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 317

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 318

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 318

aacaguguuc uugcucuaa a 21

&lt;210&gt; 319

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 319

aacaguguuc uugcucuaa a 21

&lt;210&gt; 320

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 320

aacaguguuc uugcucuaa a 21

&lt;210&gt; 321

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 321

aacaguguuc uugcucuaa a 21

&lt;210&gt; 322

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 322

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 323

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 323

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 324

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 324

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 325

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 325

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 326

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 326

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 327

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 327

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 328

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 328

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 329

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 329

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 330

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 330  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 331  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 331  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 332  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 332  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 333  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 333  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 334  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 334

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 335

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 335

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 336

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 336

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 337

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 337

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 338

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 338

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 339

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 339

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 340

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 340

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 341

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 341

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 342

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 342

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 343

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 343

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 344

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 344

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 345

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 345

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 346

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 346

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 347

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 347

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 348

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 349

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 349

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 350

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 350

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 351

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 351

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 352

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 352

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 353

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 353

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 354

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 354

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 355

<211> 21

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 355

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 356

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 356

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 357

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 357

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 358

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 358

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 359

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 359

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 360

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 360

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 361

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 361

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 362

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 362

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 363

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 363

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 364

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 364

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 365

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 365

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 366

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 367

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 368

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 368

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 369

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 369

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 370

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 370

aacaguguuc uugcucuaua a 21

&lt;210&gt; 371

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 371

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 372	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 372	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 373	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 373	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 374	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 374	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 375	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 375	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 376	

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 376

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 377

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 377

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 378

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 378

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 379

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 379

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 380

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 380

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 381

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 382

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 383

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 384

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 385

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 386

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 387

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 388

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 389

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 390

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 391

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 391

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 392

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 392

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 393

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 393

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 394

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 394

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 395

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 395

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 396

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 396

aacaguguuc tugctctata a	21
-------------------------	----

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 397

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 398

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 399

aacaguguuc uugcucuaaua a

21

&lt;210&gt; 400

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 400

aacaguguuc uugcucuaaua a

21

&lt;210&gt; 401

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 401

aacaguguuc uugcucuaaua a

21

&lt;210&gt; 402

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 402

aacaauguuc uugcactaua a

21

&lt;210&gt; 403

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 403

aacaguguuc uugcucuaa a 21

<210> 404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 404

aacagugutc uugcuctaua a 21

<210> 405

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 405

aacaauguuc uugcactaua a 21

<210> 406

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 406

aacaauuuuc uugcacuaua a	21
-------------------------	----

<210> 407

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 407

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 408

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 408

aacaauuuuc uugcacuata a	21
-------------------------	----

<210> 409

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 409  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 410  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 410  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 411  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments  
<400> 411  
aacaauguuc uugcacuata a 21  
<210> 412  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 412  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 413  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 413

aacaauguuc uugcactata a

21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 414

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 415

aacaauguuc uugcactata a

21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 416

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 417

aacagugtuc utgcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 418

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 419

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

&lt;210&gt; 420

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 420

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 421

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 421

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 422

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 422

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 423

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 423

aacaguguuc uugcucuaua a

21

&lt;210&gt; 424

<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 424  
aacaguguuc uugcucuaaua a 21  
<210> 425  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 425  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 426  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 426  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 427  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 427  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 428  
<211> 23  
<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 428

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 429

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 429

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 430

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 430

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 431

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 431

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 432

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 432

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 433

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 434

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 435

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 436  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 437  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 437  
ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 438  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments  
<400> 438  
auggaauacu cuuggutaca tga 23  
<210> 439  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 439  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 440  
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 440

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 441

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 442

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 443

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 444	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 444	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 445	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 445	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 446	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 446	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 447	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 447

uctugtua c augaaaucc a tc 23

<210> 448

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 448

auggaaauac u cuugguuaca u ga 23

<210> 449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 449

ucuugguuac augaaaucc a uc 23

<210> 450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 450

ucuugguuac augaaaucc a uc 23

<210> 451

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 451  
ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 452  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 452  
ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 453  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments  
<400> 453  
atggaatact cuugguuaca uga 23  
<210> 454  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 454

auggaatacu cutggutaca tga 23

&lt;210&gt; 455

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 455

ucuugguuac augaaauccc auc 23

&lt;210&gt; 456

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 456

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 457

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 457

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 458

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 458

ucuugguuac augaaauc c auc	23
<210> 459	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 459	
augggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 460	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 460	
ucuugguuac augaaauc c auc	23
<210> 461	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 461	
ucuugguuac augaaauc c auc	23
<210> 462	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 462	
ucuugguuac augaaauc c auc	23

&lt;210&gt; 463

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 463

ucuuggguac augaaauccc auc 23

&lt;210&gt; 464

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 464

augggaaauacu cuuggguaca uga 23

&lt;210&gt; 465

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 465

augggaaauacu cuuggguaca uga 23

&lt;210&gt; 466

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 466

augggaaauacu cuuggguaca uga 23

&lt;210&gt; 467

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 467

ucuugguuac augaaauccc auc 23

&lt;210&gt; 468

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 468

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 469

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 469

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 470

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 470

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 471

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 471

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 472

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 472

ucuuggguac augaaauccc auc 23

&lt;210&gt; 473

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 473

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 474

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 474

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 475

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 475

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 476

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 476

auggaaauact ctuggtuaca uga 23

<210> 477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 477

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 478

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments  
<400> 478

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 479

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 479

atgaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 480

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 480

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 481

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 481

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 482

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 482

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 483

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 483

augggaaact ctuggtuaca uga 23

&lt;210&gt; 484

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 484

auggaatacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 485

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 485

atgaaatctt cuugguuaca tga

23

&lt;210&gt; 486

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 486

atggaaactt cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 487

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 487

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 488

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 488

atggaauact cutggutaca tga 23

<210> 489

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 489

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 490

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 490

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 491

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 491

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 492

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 492

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 493

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments  
<400> 493

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 494

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 494

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 495

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 495

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 496

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 497

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 497

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 498

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 498

auggaatacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 499

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 499

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 500

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 500

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 501

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 501

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 502

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 502

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 503

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 503

auggaatacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 504

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 504

auggaatacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 505

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 505

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 506

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 506

atggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 507

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 507

atggaaauacu cuuggutaca uga

23

&lt;210&gt; 508

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 508

atgaaatacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 509

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 509

atggaaauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 510

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 510

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 511

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 511

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 512

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 512

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 513

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 513

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 514

<211> 23

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 514

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 515

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 515

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 516

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 516

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 517

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 517

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 518

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 518

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 519

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 519

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 520

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 520

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 521

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 521

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 522

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 522  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 523  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 523  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 524  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments  
<400> 524  
auggaatacu cuugguuaca uga 23  
<210> 525  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 525  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 526  
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 526

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 527

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 527

auggaaauacu ctugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 528

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 528

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 529

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 529

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 530	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 530	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 531	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 531	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 532	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 532	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 533	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 533	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23

&lt;210&gt; 534

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 534

augggaaauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 535

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 535

augggaaauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 536

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 536

augggaaauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 537

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 537

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 538

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 538

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 539

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 539

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 540

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 540

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 541

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 541

atggaatacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 542

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 542

auggaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 543

auggaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 544

auggaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 545

<211> 23

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 545

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 546

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 546

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 547

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 547

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 548

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 548

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 549

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 549

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 550

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 550

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 551

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 551

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 552

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 552

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 553

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 553

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 554

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 554

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 555

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 556

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 557

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 558

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 558

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 559

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 559

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 560

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 560

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 561

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 561

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 562	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 562	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 563	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 563	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 564	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 564	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 565	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 565	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 566	

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 566

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 567

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 567

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 568

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 568

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 569

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 569

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 570

&lt;211&gt; 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 570

auggaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 571

auggaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 572

auggaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 573

auggaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 574

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 575

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 576

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 577

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 578

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 579

ucuuggguuac augaaauccc auc	23
----------------------------	----

<210> 580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 580

ucuuggguuac augaaauccc auc	23
----------------------------	----

<210> 581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 581

ucuuggguuac augaaauccc auc	23
----------------------------	----

<210> 582

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 582  
ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 583  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 583  
ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 584  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 584  
ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 585  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 585  
ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 586  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 586

ucuugguuac augaaauccc auc 23  
<210> 587  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 587  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 588  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 588  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 589  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 589  
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 590  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 590  
auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 591

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 591

augggauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 592

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 592

augggauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 593

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 593

augggauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 594

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 594

augggauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 595

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 595

augggauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 596

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 596

augggauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 597

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 597

augggauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 598

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 598

augggauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 599

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 599

augggaaauacu cuuggguuaca uga 23

&lt;210&gt; 600

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 600

augggaaauacu cuuggguuaca uga 23

&lt;210&gt; 601

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 601

augggaaauacu cuuggguuaca uga 23

&lt;210&gt; 602

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 602

augggaaauacu cuuggguuaca uga 23

&lt;210&gt; 603

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 603

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 604

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 605

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 606

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 607  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 608  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 608  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 609  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 609  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 610  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 610  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 611  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 611

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 612

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 612

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 613

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 613

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 614

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 614

auggaauacu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 615

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 615

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 616	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> see specification as filed for detailed description of	
substitutions and preferred embodiments	
<400> 616	
auggaaauacu cuuggutaca tga	23
<210> 617	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 617	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 618	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 618	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 619	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 619

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 620

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 621

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 622

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 623  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 624  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 624  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 625  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 625  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 626  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 626  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 627  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 627

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 628

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 628

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 629

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 629

atgaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 630

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 630

atggaaatacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 631

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 631

atggaauacu cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 632

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 632

atggaauact cuugguuaca uga

23

&lt;210&gt; 633

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 633

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 634

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 634

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 635

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 635

auggaaatacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 636

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 636

auggaatacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 637

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 637

auggaauacu cuuggutaca tga	23
---------------------------	----

<210> 638

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 638

atgaaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 639

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 639

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 640

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 640

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 641

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 641

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 642

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 642

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 643

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 643

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 644

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 645

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 645

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 646

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 646

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 647

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 648

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 648

auggaaauacu cuugguuaca aga	23
----------------------------	----

<210> 649

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 649

auggaaauacu cutgguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 650

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 651

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 651

auggaaauacu ctugguuaca uga

23

<210> 652

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 652

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 653

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 654  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 655  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 655  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 656  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 656  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 657  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 657  
auggaauacu cuugguuaca uga 23  
<210> 658  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 658

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 659

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 659

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 660

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 660

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 661

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 661

augggaaucu cuugguuaca uga 23

&lt;210&gt; 662

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 662

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 663

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 663

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 664

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 664

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 665

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 665

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 666

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 666

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 667

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 667

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 668

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 668

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 669

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 669

auggaatacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 670

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 670

auggaaauacu cuugguuaca uga	23
----------------------------	----

<210> 671

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 671

auggaatacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 672

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 672

atgaaauacu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 673

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 673

tuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 674

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 674

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 675

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 675

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 676

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 676

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 677

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 677

uuauagagca agaacacugt t 21

&lt;210&gt; 678

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 678

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 679

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 679

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 680

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 680

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 681

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 681

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 682	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 682	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 683	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 683	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 684	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 684	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 685	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 685	
uuauagagca agaacacugu uuu	23

&lt;210&gt; 686

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 686

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 687

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 687

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 688

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 688

uuauagagca agaacacugt t 21

&lt;210&gt; 689

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 689

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 690

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 690

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 691

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 691

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 692

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 692

tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 693

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 694

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 694

uuauagagca agaacacugt t

21

<210> 695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 695

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 696

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 697	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments	
<400> 697	
uuauagagca agaacacugt t	21
<210> 698	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 698	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 699	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 699	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 700	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 700

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 701

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 701

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 702

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 702

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 703

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 703

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 704

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 704

uuauagagca agaacacugt t 21

&lt;210&gt; 705

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 705

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 706

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 706

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 707

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 707

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 708

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 708

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 709

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 709

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 710

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 710

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 711

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 711

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 712

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 712

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 713

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 714

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 715

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 715

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 716

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 716

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 717

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 717

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 718

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 718

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 719

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 719

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 720

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 720

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 721

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 721

ttauagagca agaacactgu ttu	23
---------------------------	----

<210> 722

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 722

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 723

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 723

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 724

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 724

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 725

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 725

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 726

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 726

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 727

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 727

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 728	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 728	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 729	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 729	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 730	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> see specification as filed for detailed description of	
substitutions and preferred embodiments	
<400> 730	
utatagagca agaacacugt tuu	23
<210> 731	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 731

tuaugagca agaacacugu uuu	23
--------------------------	----

<210> 732

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 732

tuaugagca agaacacugu uuu	23
--------------------------	----

<210> 733

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 733

tuaugagca agaacacugu uuu	23
--------------------------	----

<210> 734

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 734

tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 735

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 735

tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 736

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 736

ttatagagca agaacacagu uuu

23

&lt;210&gt; 737

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 737

tuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 738

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 738

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 739

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 739

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 740

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 740

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 741

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 741

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 742

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 742

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 743

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 743

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 744

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 744

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 745

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 745

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 746

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 746

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 747

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 747

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 748

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 748  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 749  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 749  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 750  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 750  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 751  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 751  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 752  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 752

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 753

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 753

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 754

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 754

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 755

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 755

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 756

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 756

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 757

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 757

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 758

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 758

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 759

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 759

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 760

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 760

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 761

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 761

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 762

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 762

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 763

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 763

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 764

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 764

uuauagagca agaacacugu uuu

23

&lt;210&gt; 765

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 765

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 766

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 766

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 767

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 767

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 768

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 768

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 769

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 769

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 770

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 770

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 771

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 771

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 772

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 772

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 773

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 773

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 774

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 774

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 775

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 775

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 776

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 776

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 777

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 777

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 778

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 778

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 779

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 779

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 780

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 780

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 781

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 781  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 782  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 782  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 783  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 783  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 784  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 784  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 785  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 785

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 786

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 786

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 787

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 787

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 788

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 788

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 789

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 789

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 790	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 790	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 791	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 791	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 792	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 792	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 793	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 793	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 794	

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 794

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 795

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 795

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 796

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 796

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 797

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 797

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 798

&lt;211&gt; 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 798

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 799

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 799

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 800

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 800

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 801

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 801

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 802

<211> 23

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 802

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 803

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 803

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 804

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 804

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 805

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 805

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 806

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 806

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 807

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 808

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 809

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 810  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 811  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide  
<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments  
<400> 811  
uuauagagca agaacacugt tuu 23  
<210> 812  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 812  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 813  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 813  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 814  
<211> 23  
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 814

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 815

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 816

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 816

uuauagagca agaacacugu tuu	23
---------------------------	----

<210> 817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 817

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 818

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 819

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 820

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 820

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 821

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 822

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 822

uuatagagca agagcacagu uuu 23

<210> 823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 823

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 824

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 824

utatagagca agaacactgt utu 23

<210> 825

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 825

uuauagagca agagcacagu uuu 23

&lt;210&gt; 826

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

&lt;220&gt;&lt;223&gt; see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 826

uuauagagca agagcacagu uuu 23

&lt;210&gt; 827

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 827

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 828

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

&lt;400&gt; 828

utauagagca agagcacagu uuu 23

&lt;210&gt; 829

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 829

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 830

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 830

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 831

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 831

utauagagca agagcacagu uuu	23
---------------------------	----

<210> 832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 832

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 833

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 833

utatagagca agaacacagu uuu	23
---------------------------	----

<210> 834

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 834

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 835

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 835

utatagagca agagcacagu uuu 23

<210> 836

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 836

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 837

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 837

utatagagca agaacacugt tuu 23

&lt;210&gt; 838

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 838

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 839

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 839

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 840

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 840

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 841

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 841

uuauagagca agaacacugu uuu 23

&lt;210&gt; 842

<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 842  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 843  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 843  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 844  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 844  
uuauagagca agaacacugu uuu 23  
<210> 845  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 845  
ucacaauuaa gcuccuucuu u 21  
<210> 846  
<211> 21  
<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 846

uuauuguucc ucuaguauuu u

21

&lt;210&gt; 847

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 847

gcuaauguuag acgauguaaaa a

21

&lt;210&gt; 848

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 848

ggacaugguc uuaaagacuu u

21

&lt;210&gt; 849

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 849

caaaaacuca acauauuuga u

21

&lt;210&gt; 850

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 850

accagugaaa ucaaagaaga a

21

<210> 851

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 851

cacaauuaag cuccuucuuu u

21

<210> 852

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 852

cuauguuaga cgauguaaaa a

21

<210> 853

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 853

ucaacauauu ugaucagucu u

21

<210> 854

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 854

aacugagaag aacuacauau a 21

<210> 855

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 855

acaauuaaggc uccuucuuuu u 21

<210> 856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 856

cuccagagcc aaaaucaga u 21

<210> 857

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 857

cgauguaaaa auuuuagcca a 21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 858

gucuuuaaga cuuuguccau a 21

&lt;210&gt; 859

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 859

caacauauu gaucagucuu u 21

&lt;210&gt; 860

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 860

acugagaaga acuacauaua a 21

&lt;210&gt; 861

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 861

ccagagccaa aaugaagauu u 21

&lt;210&gt; 862

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 862

gauguaaaaa uuuuagccaa u	21
<210> 863	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 863	
ucuuuaagac uuuguccaua a	21
<210> 864	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 864	
aacaauuuug aucagucuuu u	21
<210> 865	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 865	
cugagaagaa cuacauauaa a	21
<210> 866	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 866	
aauuaagcuc cuucuuuuua u	21
<210> 867	

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 867

aaaucaagau uugcuauuu a

21

&lt;210&gt; 868

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 868

uucaguuggg acaaggucuu a

21

&lt;210&gt; 869

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 869

gggc当地aaauu aaugacauau u

21

&lt;210&gt; 870

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 870

acaauuuuga ucagucuuuu u

21

&lt;210&gt; 871

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 871

agaacuacau auaaacuaca a

21

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 872

auuaagcucc uucuuuuuau u

21

<210> 873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 873

agauuugcua uguuagacga u

21

<210> 874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 874

ucaguuggga cauggucuua a

21

<210> 875

<211> 21

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 875

ggccaaauua augacauauu u 21

&lt;210&gt; 876

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 876

cauauuugau cagucuuuuu a 21

&lt;210&gt; 877

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 877

uacauauaaa cuacaaguca a 21

&lt;210&gt; 878

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 878

uuuuauuguu ccucuaguua u 21

&lt;210&gt; 879

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 879

uugcuauguu agacgaugua a	21
-------------------------	----

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 880

caguugggac auggucuua a	21
------------------------	----

<210> 881

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 881

aaauuaauga cauauuucaa a	21
-------------------------	----

<210> 882

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 882

gaucagucuu uuuaugaucu a	21
-------------------------	----

<210> 883

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 883

acauauaaac uacaagucaa a

21

<210> 884

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 884

uuuauuguuc cucuaguauu u

21

<210> 885

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 885

ugcuauguua gacgauguaa a

21

<210> 886

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 886

gggacauggu cuuaagacu u

21

<210> 887

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 887

ugacauauuu caaaaacuca a	21
<210> 888	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 888	
aucagucuuu uuaugaucua u	21
<210> 889	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 889	
cauauaaacu acaaguaaaa a	21
<210> 890	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 890	
cuugaacuca acucaaaacu u	21
<210> 891	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 891	
cuacuucaac aaaaagugaa a	21

&lt;210&gt; 892

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 892

aagagcaacu aacuaacuua a

21

&lt;210&gt; 893

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 893

aaacaagaua auagcaucaa a

21

&lt;210&gt; 894

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 894

gcauagucaa auaaaagaaa u

21

&lt;210&gt; 895

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 895

auauaaacua caaguaaaa a

21

&lt;210&gt; 896

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 896

gaacucaacu caaaacuuga a

21

&lt;210&gt; 897

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 897

uacuucaaca aaaagugaaa u

21

&lt;210&gt; 898

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 898

agagcaacua acuaacuuaa u

21

&lt;210&gt; 899

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 899

gauauauagca ucaaagaccu u

21

&lt;210&gt; 900

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 900

cauaguaaa uaaaagaaau a

21

&lt;210&gt; 901

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 901

uauaaacuac aaguaaaaaa u

21

&lt;210&gt; 902

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 902

aacucaacuc aaaacuugaa a

21

&lt;210&gt; 903

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 903

acuucaaca aagugaaau a

21

&lt;210&gt; 904

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 904

gagcaacuaa cuaacuuau u

21

<210> 905

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 905

aaccaacagc auagucaaau a

21

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 906

agucaaauaa aagaaauga a

21

<210> 907

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 907

agucaaaaau gaagagguaa a

21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 908  
cuugaaagcc uccuagaaga a 21  
<210> 909  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 909  
cuucaacaaa aagugaaaua u 21  
<210> 910  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 910  
cacuaacua acuuauuca a 21  
<210> 911  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 911  
accaacagca uagucaaaua a 21  
<210> 912  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 912

gaacccacag aaauuucucu a

21

&lt;210&gt; 913

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 913

gaauauguca cuugaacuca a

21

&lt;210&gt; 914

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 914

ugaaagccuc cuagaagaaa a

21

&lt;210&gt; 915

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 915

uucaacaaaa agugaaauau u

21

&lt;210&gt; 916

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 916

aacuaacuaa cuuaauucaa a	21
<210> 917	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 917	
ccaacagcau agucaaauaa a	21
<210> 918	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 918	
aacccacaga aaauuucucua u	21
<210> 919	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 919	
ugucacuuga acucaacuca a	21
<210> 920	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 920	
gaaagccucc uagaagaaaa a	21

&lt;210&gt; 921

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 921

aauauuuaga agagcaacua a

21

&lt;210&gt; 922

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 922

acuaacuaac uuaauucaaa a

21

&lt;210&gt; 923

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 923

caacagcaua gucaaauaaa a

21

&lt;210&gt; 924

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 924

ccacagaaau uucucuaucu u

21

&lt;210&gt; 925

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 925

gucacuugaa cuacaacuca a

21

&lt;210&gt; 926

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 926

cuccuagaag aaaaaauucu a

21

&lt;210&gt; 927

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 927

aauuagaaga gcaacuaacu a

21

&lt;210&gt; 928

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 928

cuaacuaacu uaauucaaaa u

21

&lt;210&gt; 929

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 929

cagcauaguc aaauaaaaga a 21

&lt;210&gt; 930

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 930

gaaaauaagaa auguaaaaca u 21

&lt;210&gt; 931

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 931

ucacuugaac ucaacucaa a 21

&lt;210&gt; 932

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 932

ucuacuucaa caaaaaguga a 21

&lt;210&gt; 933

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 933

uuuagaagag caacuaacua a 21

<210> 934

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 934

aaaacaagau aaauagcauca a 21

<210> 935

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 935

agcauaguca aaauaaagaa a 21

<210> 936

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 936

agacccagca acucucaagu u 21

<210> 937

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 937

aguccaugga cauuauuuca a 21

<210> 938

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 938

gauggaucac aaaacuucaa u 21

<210> 939

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 939

cuagagaaga uauacuccau a 21

<210> 940

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 940

aaagacaaca aacauuaau u 21

<210> 941

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 941

cauuauauug aaauauucuuu u

21

&lt;210&gt; 942

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 942

gaccaggcaa cucucaaguu u

21

&lt;210&gt; 943

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 943

ggaucacaaa acuucaauga a

21

&lt;210&gt; 944

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 944

gaagauauac uccauaguga a

21

&lt;210&gt; 945

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 945

gacaacaaac auuaauuuga a

21

&lt;210&gt; 946

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 946

gggaaaucac gaaaccaacu a

21

&lt;210&gt; 947

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 947

accaggcaac ucucaaguuu u

21

&lt;210&gt; 948

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 948

ggcacauuaau ucaacaucga a

21

&lt;210&gt; 949

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 949

gaucacaaaa cuucaugaa a

21

&lt;210&gt; 950

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 950

acuccauagu gaagcaaucu a

21

&lt;210&gt; 951

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 951

acaacaaaca uuauauugaa u

21

&lt;210&gt; 952

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 952

ggaaaucacg aaacccaacua u

21

&lt;210&gt; 953

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 953

cccagcaacu cucaaguuuu u

21

&lt;210&gt; 954

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 954

gacauuaauu caacaucgaa u

21

&lt;210&gt; 955

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 955

aacgugggag aacuacaaau a

21

&lt;210&gt; 956

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 956

cuccauagug aagcaaucua a

21

&lt;210&gt; 957

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 957

caacaaacau uauauugaau a

21

&lt;210&gt; 958

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 958

gaaaucacga aaccaacaua a 21

&lt;210&gt; 959

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 959

cucucaaguu uuucaugucu a 21

&lt;210&gt; 960

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 960

acaauuaauuc aacaucgaau a 21

&lt;210&gt; 961

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 961

gggagaacua caaaauuggu u 21

&lt;210&gt; 962

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 962

uccauaguga agcaaucuaa u

21

<210> 963

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 963

aacaaacauu auauugaaaua u

21

<210> 964

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 964

uggcaauguc cccaaugcaa u

21

<210> 965

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 965

ucagguaguc cauggcacauu a

21

<210> 966

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 966  
uuaauucaac aucgaaauaga u 21  
<210> 967  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 967  
ggagaacuac aaauaugguu u 21  
<210> 968  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 968  
ccauagugaa gcaaucuaau u 21  
<210> 969  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 969  
acaaacauua uauugaauau u 21  
<210> 970  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 970

aaugcaaucc cgaaaaacaa a

21

&lt;210&gt; 971

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 971

cagguagucc auggacauua a

21

&lt;210&gt; 972

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 972

uuacaacaucg aaauagaugga u

21

&lt;210&gt; 973

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 973

guugggccua gagaagauau a

21

&lt;210&gt; 974

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 974

cauagugaag caaucuaauu a	21
<210> 975	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 975	
aacauuauau ugaauauucu u	21
<210> 976	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 976	
gcaaucccg aaaaacaaga u	21
<210> 977	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 977	
gguaguuccau ggacauuaau u	21
<210> 978	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 978	
aucgaauaga uggaucacaa a	21
<210> 979	

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 979

ccuagagaag auauacucca u

21

&lt;210&gt; 980

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 980

guuggaagac ugaaagaca a

21

&lt;210&gt; 981

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 981

acaauuaauu gaauauucuu u

21

&lt;210&gt; 982

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 982

caaucggaa aaacaaagau u

21

&lt;210&gt; 983

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 983

cuacuuggga ucacaaagca a

21

<210> 984

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 984

acaaccuaaa ugguaauau a

21

<210> 985

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 985

auccauccaa cagauucaga a

21

<210> 986

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 986

aacugaggca aauuuaaaag a

21

<210> 987

<211> 21

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 987

agaguaugug uaaaaaucug u 21

&lt;210&gt; 988

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 988

aaucccggaa aacaaagauu u 21

&lt;210&gt; 989

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 989

uacuugggau cacaaggcaa a 21

&lt;210&gt; 990

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 990

caaccuaau gguuaauaua a 21

&lt;210&gt; 991

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 991

uguaaugaac ugaggcaau u 21

<210> 992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 992

acugaggcaa auuuaaaagg a 21

<210> 993

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 993

gaguaugugu aaaaaucugu a 21

<210> 994

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 994

acuugggauc acaaagcaaa a 21

<210> 995

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 995  
augguaaaa uaacaaacca a 21  
<210> 996  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 996  
ugaaugaacu gaggcaaauu u 21  
<210> 997  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 997  
cugaggcaaa uuuaaaaggc a 21  
  
<210> 998  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 998  
aguauugugua aaaaucugua a 21  
<210> 999  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 999

gaaaacaaag auuugguguu u 21

<210> 1000

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1000

aguguggaga aaacaaccua a 21

<210> 1001

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1001

gucucaaaau ggaagguaau a 21

<210> 1002

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1002

gaaugaacug aggcaaauuu a 21

<210> 1003

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1003

ugaggcaaaau uuaaaaggca a 21

&lt;210&gt; 1004

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1004

guauuguguuaa aaaaucuguaa u

21

&lt;210&gt; 1005

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1005

aaaaacaaaga uuugguguuu u

21

&lt;210&gt; 1006

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1006

guguggagaa aacaaccuaa a

21

&lt;210&gt; 1007

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1007

auggaaggguu auacucuaua a

21

&lt;210&gt; 1008

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1008

aaugaacuga ggcaaauuu a 21

&lt;210&gt; 1009

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1009

gaggcaaaau uaaaaggcaa u 21

&lt;210&gt; 1010

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1010

uauguguaaa aaucuguaau a 21

&lt;210&gt; 1011

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1011

acaagauuu gguguuuucu a 21

&lt;210&gt; 1012

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1012

uguggagaaa acaaccuaaa u

21

<210> 1013

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1013

uggaaggua uacucuauaa a

21

<210> 1014

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1014

augaacugag gcaaauuuua a

21

<210> 1015

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1015

aggcaaauuu aaaaggcaau a

21

<210> 1016

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1016

aagauuuggu guuuucuacu u

21

<210> 1017

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1017

aaacaaccua aaugguaaau a

21

<210> 1018

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1018

auacucuuaa aaaacaacca a

21

<210> 1019

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1019

ugaacugagg caaauuuaaa a

21

<210> 1020

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 1020  
ggcaaauua aaaggcaaua a 21  
<210> 1021  
<211> 21  
<212> RNA  
<213>  
> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1021  
uuuucuacuu gggaucacaa a 21  
<210> 1022  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1022  
aacaaccuaa augguaaaa u 21  
<210> 1023  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1023  
uacucuauaa aaucacccaa a 21  
<210> 1024  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1024

gaacugaggc aaauuuaaaa a

21

&lt;210&gt; 1025

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1025

cagaguau guaaaaaucu u

21

&lt;210&gt; 1026

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1026

aaagaaggag cuuaauugug aac

23

&lt;210&gt; 1027

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1027

aaauaacuag aggaacaaua aaa

23

&lt;210&gt; 1028

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1028

uuuuacaucg ucuaacauag caa	23
<210> 1029	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1029	
aaagucuuua agaccauguc cca	23
<210> 1030	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1030	
aucaaauaugg uugaguuuuu gaa	23
<210> 1031	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1031	
uucuucuuug auuucacugg uuu	23
<210> 1032	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1032	
aaaagaagga gcuuaauugu gaa	23

&lt;210&gt; 1033

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1033

uuuuuacaua gcuuaacaua gca

23

&lt;210&gt; 1034

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1034

aagacugauc aaauauguug agu

23

&lt;210&gt; 1035

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1035

uauauguagu ucuucucagu ucc

23

&lt;210&gt; 1036

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1036

aaaaagaagg agcuuaauug uga

23

&lt;210&gt; 1037

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1037

aucuugauuu uggcucugga gau 23

&lt;210&gt; 1038

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1038

uuggcuaaaa uuuuuacauc guc 23

&lt;210&gt; 1039

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1039

uauggacaaa gucuuuaaga cca 23

&lt;210&gt; 1040

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1040

aaagacugau caaauauguu gag 23

&lt;210&gt; 1041

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1041

uuuaauguag uucuucucag uuc 23

&lt;210&gt; 1042

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1042

aaaacuugau uuuggcucug gag 23

&lt;210&gt; 1043

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1043

auuggcuaaa auuuuuacau cgu 23

&lt;210&gt; 1044

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1044

uuuaggacaa agucuuuaag acc 23

&lt;210&gt; 1045

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1045

aaaagacuga ucaaauaugu uga 23

<210> 1046

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1046

uuuauaaugua guucuucuca guu 23

<210> 1047

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1047

aaaaaaagaa ggagcuuaau ugu 23

<210> 1048

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1048

uaacauagca aaucuugauu uug 23

<210> 1049

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1049

uaagaccaug ucccaacuga agg 23

<210> 1050

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1050

aauaugucau uaauuuggcc cuu 23

<210> 1051

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1051

aaaaagacug aucaaauaag uug 23

<210> 1052

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1052

uuguaguuuua uauguaguuc uuc 23

<210> 1053

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1053

aauaaaaaga aggagcuuaa uug 23

<210> 1054

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1054

aucgucuaac auagcaaauc uug 23

<210> 1055

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1055

uuaagcacau gucccaacug aag 23

<210> 1056

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1056

aaauauguca uuauuuuggc ccu 23

<210> 1057

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1057

uaaaaagacu gaucaaauau guu 23

&lt;210&gt; 1058

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1058

uugacuugua guuuauaugu agu

23

&lt;210&gt; 1059

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1059

auaacuagag gaacaauaaa aag

23

&lt;210&gt; 1060

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1060

uuacaucguc uaacauagca aa

23

&lt;210&gt; 1061

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1061

uuuaagacca uguccaaacu gaa

23

&lt;210&gt; 1062

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1062

uuugaaauau gucauuuaau ugg 23

&lt;210&gt; 1063

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1063

uagaucauaa aaagacugau caa 23

&lt;210&gt; 1064

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1064

uuugacuugu aguuuauaug uag 23

&lt;210&gt; 1065

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1065

aauaacuaga ggaacaauaa aaa 23

&lt;210&gt; 1066

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1066

uuuacauacgu cuaacauagc aaa 23

&lt;210&gt; 1067

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1067

aagucuuuaa gaccaugucc caa 23

&lt;210&gt; 1068

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1068

uugaguuuuu gaaauauguc auu 23

&lt;210&gt; 1069

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1069

auagauaua aaaagacuga uca 23

&lt;210&gt; 1070

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1070

uuuugacuug uaguuuauau gua 23

&lt;210&gt; 1071

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1071

aaguuuugag uugagucaa gug 23

&lt;210&gt; 1072

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1072

uuucacuuuu uguugaagua gaa 23

&lt;210&gt; 1073

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1073

uuaaguuagu uaguugcucu ucu 23

&lt;210&gt; 1074

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 1074  
uuugaugcua uuaucuuguu uuu 23

<210> 1075  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1075  
auuuucuuua uuugacuaug cug 23  
<210> 1076  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1076  
uuuuugacuu guaguuuuaa ugu 23  
<210> 1077  
<211> 23  
<212> RNA  
<213>  
> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1077  
uucaaguuu gaguugaguu caa 23  
<210> 1078  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1078  
 auuucacuuu uuguugaagu aga 23  
<210> 1079  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
<400> 1079  
 auuaaguuag uuaguugcuc uuc 23  
<210> 1080  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
<400> 1080  
 aaggucuuug augcuauau cuu 23  
<210> 1081  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
<400> 1081  
 uauuucuuuu auuugacuau gcu 23  
<210> 1082  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
<400> 1082

auuuuugacu uguaguuau aug	23
<210> 1083	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1083	
uuucaaguuu ugaguugagu uca	23
<210> 1084	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1084	
uauuucacuu uuuguugaag uag	23
<210> 1085	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1085	
aauuaaguua guuaguugcu cuu	23
<210> 1086	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1086	
uauuugacua ugcuguuggu uua	23

&lt;210&gt; 1087

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1087

uucuauuucu uuuauuuugac uau

23

&lt;210&gt; 1088

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1088

uuuaccucuu cauuuuugac uug

23

&lt;210&gt; 1089

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1089

uucuucuagg aggccuucaa guu

23

&lt;210&gt; 1090

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1090

auauuucacu uuuuguugaa gua

23

&lt;210&gt; 1091

&lt;211&gt; 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1091

uugaaauuaag uuaguuuaguu gcu	23
-----------------------------	----

<210> 1092

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1092

uuauuugacu augcuguugg uuu	23
---------------------------	----

<210> 1093

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1093

uagagaaaau ucuguggguu cuu	23
---------------------------	----

<210> 1094

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1094

uugagucaa gugacauauu cuu	23
--------------------------	----

<210> 1095

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1095

uuuucuuucua ggaggcuuuc aag	23
----------------------------	----

<210> 1096

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1096

aauauuuucac uuuuuguuga agu	23
----------------------------	----

<210> 1097

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1097

uuugaauuaa guuaguuagu ugc	23
---------------------------	----

<210> 1098

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1098

uuuauuugac uaugcuguug guu	23
---------------------------	----

<210> 1099

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1099

auagagaaau uucugugggu ucu 23

<210> 1100

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1100

uugaguugag uucaagugac aua 23

<210> 1101

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1101

uuuuucuucu aggaggcuu caa 23

<210> 1102

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1102

uuaguugcuc uucuaaaau uuc 23

<210> 1103

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 1103  
uuuugaauua aguuaguug uug 23  
<210> 1104  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1104  
uuuuauuuga cuaugcuguu ggu 23  
<210> 1105  
<211> 23  
<212> RNA  
<213>  
> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1105  
aagauagaga aaauucugug ggu 23  
<210> 1106  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1106  
uuugaguuga guucaaguga cau 23  
<210> 1107  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1107

uagaauuuuu ucuuucuagga ggc 23

&lt;210&gt; 1108

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1108

uaguuaguug cucuucuaaa uau 23

&lt;210&gt; 1109

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1109

a uu u ugaa uu a aguu u guua guu 23

&lt;210&gt; 1110

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1110

uucuuuuu uugacuaugcu guu 23

&lt;210&gt; 1111

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1111

auguuuuu uac a uuucuuuuu cau 23

&lt;210&gt; 1112

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1112

uuuugaguug aguucaagug aca 23

&lt;210&gt; 1113

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1113

uucacuuuuu guugaaguag aau 23

&lt;210&gt; 1114

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1114

uuaguuaguu gcucuucuaa aua 23

&lt;210&gt; 1115

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1115

uugaugcuau uaucuuguuu uuc 23

&lt;210&gt; 1116

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1116

uuucuuuuau uugacuaugc ugu

23

&lt;210&gt; 1117

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1117

aacuugagag uugcuggguc uga

23

&lt;210&gt; 1118

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1118

uugaauuaau guccaaggac uac

23

&lt;210&gt; 1119

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1119

auugaaguuu ugugauccau cua

23

&lt;210&gt; 1120

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1120

uauggagauau aucuuucucua ggc 23

&lt;210&gt; 1121

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1121

aaauauaaugu uugguugucuu ucc 23

&lt;210&gt; 1122

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1122

aaaagaauau ucaauauaaau guu 23

&lt;210&gt; 1123

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1123

aaacuugaga guugcugggu cug 23

&lt;210&gt; 1124

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1124

uucauugaag uuuugugauc cau 23

&lt;210&gt; 1125

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1125

uucacuaagg aguauaucuu cuc 23

&lt;210&gt; 1126

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1126

uucaauauaa uguuuguugu cuu 23

&lt;210&gt; 1127

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1127

uaguugguuu cgugauuucc caa 23

&lt;210&gt; 1128

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1128

aaaacuugag aguugcuggg ucu	23
---------------------------	----

<210> 1129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1129

uucgauguug aaauuauguc cau	23
---------------------------	----

<210> 1130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1130

uuucauugaa guuuugugau cca	23
---------------------------	----

<210> 1131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1131

uagauugcua cacuaaggag uau	23
---------------------------	----

<210> 1132

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 1132  
auucaaauua auguuuguug ucu 23  
<210> 1133  
<211> 23  
<212> RNA  
<213>  
> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1133  
auaguugguu ucgugauuuc cca 23  
<210> 1134  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1134  
aaaaacuuga gaguugcugg guc 23  
<210> 1135  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1135  
auucgauguu gaauuaaugu cca 23  
<210> 1136  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1136

uauuuguagu ucucccacgu uuc

23

&lt;210&gt; 1137

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1137

uuagauugcu ucacuaugga gua

23

&lt;210&gt; 1138

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1138

uauucaauau aauguuuguu guc

23

&lt;210&gt; 1139

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1139

uauaguuggu uucgugauuu ccc

23

&lt;210&gt; 1140

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1140

uagacaugaa aaacuugaga guu	23
<210> 1141	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1141	
uauucgaugu ugaauuaug ucc	23
<210> 1142	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1142	
aacctcauuu guaguucucc cac	23
<210> 1143	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1143	
auuagauugc uucacuaugg agu	23
<210> 1144	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1144	
auauucauaa uaauuuugu ugu	23

&lt;210&gt; 1145

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1145

auugcauugg ggacauugcc agu

23

&lt;210&gt; 1146

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1146

uaauguccau ggacuaccug aua

23

&lt;210&gt; 1147

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1147

aucuauucga uguugaaaua aug

23

&lt;210&gt; 1148

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1148

aaaccuauuu uguaguucuc cca

23

&lt;210&gt; 1149

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1149

aaauagauug cuucacuaug gag 23

&lt;210&gt; 1150

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1150

aauauucaau auaauguuug uug 23

&lt;210&gt; 1151

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1151

uuuguuuucc gggauugcau ugg 23

&lt;210&gt; 1152

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1152

uuaaugucca ugacauaccu gau 23

&lt;210&gt; 1153

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1153

auc cauc uau uc gau gu ug a au u 23

&lt;210&gt; 1154

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1154

ua ua ucu ucu cu agg ccc aa c ca 23

&lt;210&gt; 1155

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1155

ua ua ua ga uu gc uu ca cu ua g g a 23

&lt;210&gt; 1156

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1156

aa ga aa ua uc aa ua ua a aug u u g 23

&lt;210&gt; 1157

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1157

aucuuuguuu uccgggauug cau 23

<210> 1158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1158

aauuaauguc cauggacuac cug 23

<210> 1159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1159

uuugugaucc aucuauucga ugu 23

<210> 1160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1160

uggagaguua ucuucucuag gcc 23

<210> 1161

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1161

uugucuuucc agucuuccaa cuc 23

<210> 1162

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1162

aaagaauauu caauauaaug uuu 23

<210> 1163

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1163

aaucuuuguu uuccgggauu gca 23

<210> 1164

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1164

uugcuuugug aucccaagua gaa 23

<210> 1165

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1165

uauauuuacc auuuaggug uuu 23

<210> 1166

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1166

uucugaaucu guuggaugga uca 23

<210> 1167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1167

ucuuuuuaau uugccucagu uca 23

<210> 1168

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1168

acagauuuuu acacauacuc ugu 23

<210> 1169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1169

aaaacuuuugu uuuccgggau ugc 23

<210> 1170  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1170  
uuugcuuugu gaucccaagu aga 23

<210> 1171  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1171  
uuauauuuac cauuuagggu guu 23

<210> 1172  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1172  
aaauugccuc aguucauuca aag 23

<210> 1173  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1173  
uccuuuuaaa uuugccucag uuc 23

<210> 1174

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1174

uacagauuuu uacacauacu cug 23

&lt;210&gt; 1175

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1175

uuuugcuuug ugaucccaag uag 23

&lt;210&gt; 1176

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1176

uugguuuguu auauuuacca uuu 23

&lt;210&gt; 1177

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1177

aaauuugccu cagucauuc aaa 23

&lt;210&gt; 1178

&lt;211&gt; 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1178

ugccuuuuuaa auuugccuca guu	23
----------------------------	----

<210> 1179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1179

uuacagauuu uuacacauac ucu	23
---------------------------	----

<210> 1180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1180

aaacaccaaa ucuuuguuuu ccg	23
---------------------------	----

<210> 1181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1181

uuagguuguu uucuccacac uca	23
---------------------------	----

<210> 1182

<211> 23

<212> RNA

<213>

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1182

uauaaccuuc cauuuugaga cuu 23

&lt;210&gt; 1183

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1183

uaaaauuugcc ucaguucauu caa 23

&lt;210&gt; 1184

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1184

uugccuuua aaauugccuc agu 23

&lt;210&gt; 1185

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1185

auuacagauu uuuacacaua cuc 23

&lt;210&gt; 1186

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 1186  
aaaacaccaa aucuuuguuu ucc 23

<210> 1187  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1187  
uuuagguugu uuucuccaca cuc 23  
<210> 1188  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1188  
uuauagagua uaaccuucca uuu 23  
<210> 1189  
<211> 23  
<212> RNA  
<213>  
> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1189  
uuuaauuugc cucagucau uca 23  
<210> 1190  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 1190  
auugccuuuu aaauuugccu cag 23  
<210> 1191  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1191  
uaauacagau uuuuacacau acu 23  
<210> 1192  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1192  
uagaaaacac caaaucuuug uuu 23  
<210> 1193  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1193  
auuuaggug uuuucuccac acu 23  
<210> 1194  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 1194

uuuaauagagu auaacuuucc auu	23
<210> 1195	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1195	
uuuuaauuuug ccucaguuca uuc	23
<210> 1196	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1196	
uauugccuuu uaaaauuugcc uca	23
<210> 1197	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1197	
aaguagaaaa caccaaaucu uug	23
<210> 1198	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1198	
uauuuaccau uuaggguuguu uuc	23

&lt;210&gt; 1199

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1199

uugguugauu uuauagagua uaa

23

&lt;210&gt; 1200

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1200

uuuuuaaauuu gccucaguuc auu

23

&lt;210&gt; 1201

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1201

uuauugccuu uuuaauuugc cuc

23

&lt;210&gt; 1202

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1202

uuugugaucc caaguagaaa aca

23

&lt;210&gt; 1203

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt;

&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1203

auauuuacca uuuaggugu uuu 23

&lt;210&gt; 1204

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

&lt;400&gt; 1204

uuugguugau uuuauagagu aua 23

&lt;210&gt; 1205

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1205

uuuuuuaauu ugccucaguu cau 23

&lt;210&gt; 1206

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 1206

aagauuuua cacauacucu gug 23

&lt;210&gt; 1207

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments

<400> 1207

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 1208

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 1208

ucgaaguacu cagcguaagt t 21