



등록특허 10-2812602



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월28일
(11) 등록번호 10-2812602
(24) 등록일자 2025년05월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
C12N 2310/14 (2025.05)
- (21) 출원번호 10-2023-7006019
- (22) 출원일자(국제) 2021년08월05일
심사청구일자 2024년08월05일
- (85) 번역문제출일자 2023년02월21일
- (65) 공개번호 10-2023-0043912
- (43) 공개일자 2023년03월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/071109
- (87) 국제공개번호 WO 2022/032288
국제공개일자 2022년02월10일
- (30) 우선권주장
63/061,676 2020년08월05일 미국(US)
63/074,779 2020년09월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
WO2017059223 A1
WO2021119034 A1
KR1020180052703 A

(73) 특허권자
다이서나 파마수이티컬, 인크.
미국 02421 메사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
(72) 발명자
브라운, 밥 테일
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
다이서나 파마수이티컬, 인크. 내
두데크, 헨리크 티.
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
다이서나 파마수이티컬, 인크. 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 10 항

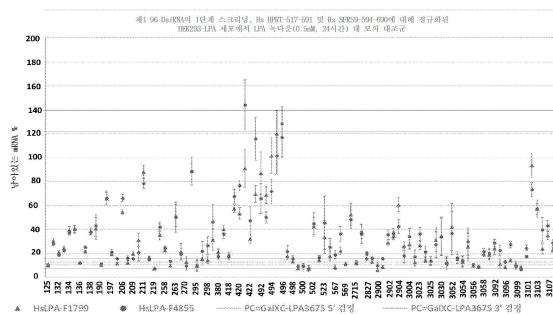
심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 LPA 발현을 저해하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

아포지단백(a)(LPA) 발현을 저해하는 올리고뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 또한, 이를 포함하는 조성물 및 이의 용도, 특히 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하는 것과 관련된 용도가 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

C12N 2310/312 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/321 (2013.01)

C12N 2310/322 (2013.01)

C12N 2310/351 (2013.01)

C12N 2310/3521 (2013.01)

C12N 2310/3525 (2013.01)

C12N 2310/531 (2013.01)

(72) 발명자

에이브럼스, 마크

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75

다이서나 파마수이티컬, 인크. 내

한, 웬

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75

다이서나 파마수이티컬, 인크. 내

투라노브, 안톤

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75

다이서나 파마수이티컬, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

안티센스 가닥과 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서,

상기 센스 가닥은

5' [mUs] [mU] [mG] [mC] [mC] [mA] [mA] [fG] [fC] [fU] [fU] [mG] [mG] [mU] [mC] [mA] [mA] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mC] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC] (서열번호 393)이고;

상기 안티센스 가닥은

5' [Me포스포네이트-40-

mUs] [fAs] [fGs] [fA] [fU] [mG] [fA] [mC] [fA] [mA] [mG] [mC] [fU] [mU] [mG] [mG] [mC] [mA] [mAs] [mGs] [mG] (서열번호 793)이고,

여기서

mUs는 3'-포스포로티오에이트 연결을 갖는 2'-OMe 우리딘을 나타내고;

mU는 2'-OMe 우리딘을 나타내고;

mG는 2'-OMe 구아노신을 나타내고;

mC는 2'-OMe 사이토신을 나타내고;

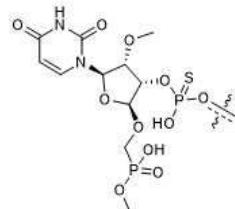
mA는 2'-OMe 아데노신을 나타내고;

fG는 2'-F 구아노신을 나타내고;

fC는 2'-F 사이토신을 나타내고;

fU는 2'-F 우리딘을 나타내고;

ademA-GalNAc는 2'-아미노다이에톡시메탄올-아데닌-GalNAc를 나타내고;



Me포스포네이트-40-mUs는 . 를 나타내고;

fAs는 3'-포스포로티오에이트 연결을 갖는 2'-F 아데노신을 나타내고;

fGs는 3'-포스포로티오에이트 연결을 갖는 2'-F 구아노신을 나타내고;

fA는 2'-F 아데노신을 나타내고;

mAs는 3'-포스포로티오에이트 연결을 갖는 2'-OMe 아데노신을 나타내고;

mGs는 3'-포스포로티오에이트 연결을 갖는 2'-OMe 구아노신을 나타내는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 2

제1항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 포함하는, 심혈관대사성 질환, 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비-알콜성 지방간염(NASH)을 갖는 대상체를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 정맥내 투여에 적합한 담체를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 담체가 물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 담체가 인산 완충 식염수를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 아포지단백질 (a) (LPA) 유전자 발현을 감소시키는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, *LPA* mRNA의 양 또는 수준, LPA 단백질의 양 또는 수준, 또는 둘 다를 감소시키는 약제학적 조성물.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 제2 조성물 또는 치료제와 조합하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 9

세포 또는 세포 집단에서 *LPA* 유전자 발현을 감소시키는 시험관내 방법으로서, 상기 방법은 상기 세포 또는 세포 집단을 제1항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 그의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 시험관내 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 *LPA* 유전자 발현을 감소시키는 것이 *LPA* mRNA의 양 또는 수준, LPA 단백질의 양 또는 수준, 또는 둘 다를 감소시키는 것을 포함하는, 시험관내 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

기술 분야

[0002]

본 개시내용은 아포지단백(a)("LPA") 발현을 저해하는 올리고뉴클레오타이드 및 이의 용도, 특히 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하는 것과 관련된 용도에 관한 것이다.

[0003]

서열 목록에 대한 참조

[0004]

서열 목록은 파일 이름이 DRNA_C002W0_ST25.txt이고, 생성 날짜가 2021년 8월 5일이며, 크기가 238킬로바이트인 ASCII 형식의 텍스트 파일로 명세서와 동시에 제출되었다. 서열 목록의 전자 형식으로 된 정보는 명세서의 일부이며, 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

배경 기술

[0005]

지단백(a)(Lp(a))를 지질 코어 및 이황화 결합을 통해 apoB-100에 부착된 고유한 구성성분인 아포지단백(a)(apo(a))를 갖는 아포지단백 B(apoB-100)를 포함하는 이종의 저밀도 지단백(low density lipoprotein:

LDL)-유사 입자이다. apo(a) 유전자(LPA)는 주로 간에서 발현되며, 발현은 인간 및 비인간 영장류로 제한된다. 인간에서 Lp(a) 수준은 유전적으로 정의되며, 식이요법, 운동 또는 기타 생활 방식의 변화에 따라 크게 변하지 않는다. LPA는 존재하는 Kringle KIV2 도메인의 수에 따라 길이가 달라지며, 이의 발현은 존재하는 도메인의 수와 반비례한다. 정상적인 Lp(a) 수준은 0.1 mg/dl 내지 25 mg/dl 범위이며, 미국 인구의 약 25%가 30 mg/dl 이상의 Lp(a) 수준을 갖는다. 여러 연구에서 Lp(a) 수준의 분석은 높은 Lp(a) 수준이 심혈관 질환, 뇌졸중 및 죽상동맥경화성 협착증을 비롯한 기타 관련 장애에 대한 독립적인 위험 인자임을 암시하였다. 또한, 전장유전체 연관 분석은 또한 LPA를 죽상동맥경화성 협착증과 같은 질환의 유전적 위험 인자로 암시하였다. 고지혈증 환자의 Lp(a) 및 LDL 수준을 모두 낮추기 위해 치료적 지단백 성분채집술을 사용한 경우, 심혈관 사건의 유의한 감소가 관찰되었다.

[0006] 따라서, 이러한 그리고 기타 LPA-관련 질환과 관련된 치료제 및 치료에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용의 실시형태는 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 부분적으로 간에서 *LPA* 발현을 선택적으로 저해하고/하거나 감소시키는 올리고뉴클레오타이드의 발견 및 개발에 기초한다. 따라서, *LPA* mRNA 내의 표적 서열이 확인되고, 이를 표적 서열에 연결하고 *LPA* mRNA 발현을 저해하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드가 생성되었다. 본 명세서에서 입증된 바와 같이, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 간에서 원숭이 및 인간 *LPA* 발현을 저해하였다. 이론에 얹매이지 않고, 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드는 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 심혈관대사성 질환, 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH)를 치료하는 데 유용하다.

[0008] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.

[0009] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 센스 가닥은 15개 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시 형태에서, 센스 가닥은 18개 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0010] 임의의 전술한 또는 관련된 양태에서, 안티센스 가닥은 15개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0011] 임의의 전술한 또는 관련된 양태에서, 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이이고, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오타이드 길이의 이중체 영역을 형성한다.

[0012] 임의의 전술한 또는 관련된 양태에서, 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0013] 임의의 전술한 또는 관련된 양태에서, 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시되는 스템-루프(stem-loop)를 포함하되, S1은 S2에 상보적이고, L은 S1과 S2 사이에 3개 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성한다.

[0014] 일부 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 15개 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.

[0015] 다른 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 15개 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 15개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 15개 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개

의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0017] 추가 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 18개 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0018] 다른 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 18개 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0019] 일부 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 18개 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시되는 스템-루프를 포함하고, S1은 S2에 상보적이며, L은 S1과 S2 사이에 3개 내지 5개 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0020] 다른 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시되는 스템-루프를 포함하고, S1은 S2에 상보적이며, L은 S1과 S2 사이에 3개 내지 5개 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이의 이중체 영역을 형성하며, 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시되는 스템-루프를 포함하고, S1은 S2에 상보적이며, L은 S1과 S2 사이에 3개 내지 5개 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0022] 임의의 전술한 또는 관련된 양태에서, L은 트라이루프(triloop) 또는 테트라루프(tetraloop)이다. 일부 실시형태에서, L은 테트라루프이다. 일부 실시형태에서, 테트라루프는 서열 5'-GAAA-3'를 포함한다.

[0023] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, S1 및 S2는 1개 내지 10개의 뉴클레오타이드 길이이며, 동일한 길이를 갖는다. 일부 실시형태에서, S1 및 S2는 1개의 뉴클레오타이드, 2개의 뉴클레오타이드, 3개의 뉴클레오타이드, 4개의 뉴클레오타이드, 5개의 뉴클레오타이드, 6개의 뉴클레오타이드, 7개의 뉴클레오타이드, 8개의 뉴클레오타이드, 9개의 뉴클레오타이드 또는 10개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, S1 및 S2는 6개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스템-루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(서열번호 1197)를 포함한다.

[0024] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 안티센스 가닥은 1개 이상의 뉴클레오타이드 길이의 3' 오버행 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행 서열은 2개의 뉴클레오타이드 길이이며, 선택적으로 3' 오버행 서열은 GG이다.

[0025] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-0-메틸, 2'-0-메톡시에틸 및 2'-데옥시-2'-플루오로- β -d-아라비노뉴클레산으로부터 선택되는 변형이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되며, 선택적으로 변형은 2'-플루오로 및 2'-0-메틸로부터 선택되는 2'-변형이다.

[0026] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연

결을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0027] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 바이닐포스포네이트 또는 말로닐 포스포네이트이며, 선택적으로 포스페이트 유사체는 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시를 포함하는 4'-포스페이트 유사체이다.

[0028] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 하나 이상의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시형태에서, 각 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩타이드 또는 지질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 각 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, GalNAc 모이어티는 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티 또는 4가 GalNAc 모이어티이다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 L의 최대 4개의 뉴클레오타이드는 각각 1가 GalNAc 모이어티에 접합된다.

[0029] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402 및 403 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0030] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 안티센스 가닥은 서열번호 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802 및 803 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0031] 임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다:

[0032] (a) 각각 서열번호 393 및 793;

[0033] (b) 각각 서열번호 388 및 788;

[0034] (c) 각각 서열번호 389 및 789;

[0035] (d) 각각 서열번호 390 및 790;

[0036] (e) 각각 서열번호 391 및 791;

[0037] (f) 각각 서열번호 392 및 792;

[0038] (g) 각각 서열번호 394 및 794;

[0039] (h) 각각 서열번호 395 및 795;

[0040] (i) 각각 서열번호 396 및 796;

[0041] (j) 각각 서열번호 397 및 797;

[0042] (k) 각각 서열번호 398 및 798;

[0043] (l) 각각 서열번호 399 및 799;

[0044] (m) 각각 서열번호 400 및 800;

[0045] (n) 각각 서열번호 401 및 801;

[0046] (o) 각각 서열번호 402 및 802; 및

[0047] (p) 각각 서열번호 403 및 803.

[0048] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 393에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 793에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 388에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 788에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 389에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 789에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 390에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 790에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 391에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 791에 제시된

바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 392에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 792에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 394에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 794에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 395에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 795에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 396에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 796에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 397에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 797에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 398에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 798에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 399에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 799에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 400에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 800에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 401에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 801에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 402에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 802에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 403에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 803에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0049]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.

[0050]

추가의 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.

[0051]

다른 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하며, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.

[0052]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 하나 이상의 2'-플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 뉴클레오타이드 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함하며, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.

[0053]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 치료학적 유효량의 전술한 청구항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0054]

다른 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 전달체 또는 부형체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0055] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에게 올리고뉴클레오타이드를 전달하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0056] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 세포, 세포 집단 또는 대상체에서 *LPA* 발현을 감소시키는 방법을 제공하며, 해당 방법은:
- i. 세포 또는 세포 집단을 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 또는
 - ii. 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현을 감소시키는 것은 *LPA* mRNA의 양 또는 수준, *LPA* 단백질의 양 또는 수준 또는 둘 다를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 심혈관대사성 질환, 선택적으로 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH이다. 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물은 제2 조성물 또는 치료제와 조합하여 투여된다.
- [0059] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 치료학적 유효량의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 *LPA* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다.
- [0060] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 치료학적 유효량의 표 5에 제시된 열로부터 선택되는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0061] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 치료학적 유효량의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다:
- [0062] (a) 각각 서열번호 393 및 793;
 - [0063] (b) 각각 서열번호 388 및 788;
 - [0064] (c) 각각 서열번호 389 및 789;
 - [0065] (d) 각각 서열번호 390 및 790;
 - [0066] (e) 각각 서열번호 391 및 791;
 - [0067] (f) 각각 서열번호 392 및 792;
 - [0068] (g) 각각 서열번호 394 및 794;
 - [0069] (h) 각각 서열번호 395 및 795;
 - [0070] (i) 각각 서열번호 396 및 796;
 - [0071] (j) 각각 서열번호 397 및 797;
 - [0072] (k) 각각 서열번호 398 및 798;
 - [0073] (l) 각각 서열번호 399 및 799;
 - [0074] (m) 각각 서열번호 400 및 800;
 - [0075] (n) 각각 서열번호 401 및 801;
 - [0076] (o) 각각 서열번호 402 및 802; 및
 - [0077] (p) 각각 서열번호 403 및 803.

[0078]

일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 393에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 793에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 388에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 788에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 389에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 789에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 390에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 790에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 391에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 791에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 392에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 792에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 393에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 793에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 394에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 794에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 395에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 795에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 396에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 796에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 397에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 797에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 398에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 798에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 399에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 799에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 400에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 800에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 401에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 801에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 402에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 802에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 403에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 803에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0079]

일부 실시형태에서, *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 심혈관대사성 질환, 선택적으로 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH이다.

[0080]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 치료, 선택적으로 심혈관대사성 질환, 선택적으로 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0081]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 치료, 선택적으로 심혈관대사성 질환, 선택적으로 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH의 치료에 사용하거나 또는 이에 대해 적합화될 수 있는 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0082]

다른 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드, 선택적인 약제학적으로 허용 가능한 담체, 및 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여하기 위한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0083]

임의의 전술한 또는 관련된 실시형태에서, *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 심혈관대사성 질환, 선택적으로 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH이다.

도면의 간단한 설명

[0084]

도 1 내지 도 4는 대조군 모의-처리된 세포에서의 *LPA* mRNA의 백분율(%)과 비교하여 표시된 DsRNA로 형질감염된 HEK293-LPA 세포에서의 *LPA* mRNA의 %를 나타내는 그래프를 제공한다.

도 5는 대조군 모의-처리된 세포에서의 *LPA* mRNA의 백분율(%)에 대한 표시된 DsRNA로 형질감염된 HepG2-LPA 세포에서의 *LPA* mRNA의 %를 나타내는 그래프를 제공한다.

도 6 내지 도 7은 대조군 모의-처리된 세포에서의 *LPA* mRNA의 백분율(%)과 비교하여 표시된 DsRNA로 형질감염

된 HEK293-LPA 세포에서의 LPA mRNA의 %를 나타내는 그래프를 제공한다.

도 8 내지 도 9는 인산 완충 식염수(PBS)로 처리된 마우스와 비교하여 표시된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드로 처리된 마우스로부터의 간 샘플에서의 LPA mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다.

도 10은 일반 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드의 구조 및 화학적 변형 패턴을 도시하는 개략도를 제공한다.

도 11A 내지 도 11C는 처리 후 제28일(도 11A), 제56일(도 11B) 및 제84일(도 11C)에 PBS로 처리된 비인간 영장류(NHP)와 비교하여 표시된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드로 처리된 NHP로부터의 간 샘플에서의 LPA mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다.

도 11D는 제28일에 PBS로 처리된 NHP와 비교하여 표시된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드로 처리된 NHP로부터의 간 샘플에서의 PLG mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다.

도 12는 시간 경과에 따라 PBS로 처리된 NHP와 비교하여 표시된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드로 처리된 NHP로부터의 혈청 중 apo(a) 단백질의 평균 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0085] I. 정의

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 관심 값에 적용되는 "약"은 명시된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, "약"은 달리 명시되지 않거나 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 명시된 참조 값의 어느 방향으로든(크거나 작음) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하에 속하는 값의 범위를 지칭한다(해당 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외).

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 약리학적으로 유용한 방식으로(예를 들어, 대상체에서 병태를 치료하기 위해) 대상체에게 물질(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)을 제공하는 것을 지칭한다.

본 명세서에서 사용되는 용어 "아포지단백(a)" 및 약어로 "apo(a)"는 지질에 연결하여 지단백을 형성하는 폴리펩타이드의 아포지단백 클래스의 구성원인 아포지단백(a) 폴리펩타이드를 지칭한다. Apo(a)는 인간의 LPA 유전자에 의해 암호화되는 다형성 당단백질이다. LPA mRNA 및 apo(a) 폴리펩타이드는 주로 간에서 발현된다. 지단백(a)(Lp(a)로 약칭됨)는 간에서 형성되는 지단백의 클래스이며, apo(a)에 공유적으로 연결된 아포지단백(apo) B-100(Apo-B100)의 단일 카페를 포함한다. 인간에서, apo(a)는 KIV₁ 각각 1 카페, KIV₂의 여러 개의 카페 및 KIV₃-KIV₁₀, KV 및 불활성 프로테이스-유사 도메인 각각 1 카페로 구성된 KIV 반복부의 적어도 10개의 하위유형을 포함한다. apo(a)의 존재는 Lp(a)를 다른 모든 지단백 클래스와 구별한다(Marcovina et al., (1995) Clin Chem. 41(2):246-55). 본 개시내용의 목적을 위해, "아포지단백(a)" 또는 "apo(a)"는 인간, 마우스, 영장류, 원숭이, 소, 닭, 설치류, 래트, 돼지, 양 및 기니피그를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 척추동물 또는 포유동물로부터의 apo(a) 폴리펩타이드를 지칭한다. "Apo(a)"는 또한 천연 apo(a)의 적어도 하나의 생체내 또는 시험관내 활성을 유지하는 천연 apo(a)의 단편 및 변이체를 지칭한다. Apo(a)는 Apo(a)의 전체 길이의 처리되지 않은 전구체 형태뿐만 아니라 번역 후 처리로 인한 성숙한 형태를 포함한다. 인간 LPA mRNA 전사체의 예시적인 서열은 공개적으로 이용 가능하며(GenBank 등록 번호 NM_005577.3), 본 명세서에 개시되어 있다(서열번호 1). 사이노몰구스 원숭이 LPA mRNA의 예시적인 서열은 공개적으로 이용 가능하며(GenBank 등록 번호 XM_015448517.1), 본 명세서에 개시되어 있다(서열번호 2).

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아시알로당단백질 수용체" 또는 "ASGPR"은 주요 48kDa 서브유닛(ASGPR-1) 및 소수의 40kDa 서브유닛(ASGPR-2)에 의해 형성된 이분(bipartite) C-형 렉틴을 지칭한다. ASGPR은 간세포의 동양혈관(sinusoidal) 표면에서 발현되며, 말단 갈락토스 또는 GalNAc 잔기를 포함하는 순환 당단백질(아시알로당단백질)의 연결, 내재화 및 후속 제거에 중요한 역할을 한다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "감쇠하다", "감쇠하는", "감쇠" 등은 감소시키거나 또는 효과적으로 정지시키는 것을 지칭한다. 비제한적인 예로서, 본 명세서의 치료 중 하나 이상은 대상체에서 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH를 포함하는 심혈관대사성 질환의 발병 또는 진행을 감소시키거나 또는 효과적으로 정지시킬 수 있다. 이러한 감쇠는, 예를 들어, 달리 예상될 수 있는 경우 대상체에서 죽상동맥경화증, 이상지질혈

증, NAFLD 및 NASH를 포함하는 심혈관대사성 질환의 하나 이상의 양태(예를 들어, 증상, 조직 특징 및 세포, 염증성 또는 면역학적 활성 등)의 감소, 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH를 포함하는 심혈관대사성 질환의 하나 이상의 양태의 검출 가능한 진행(악화)의 부재 또는 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, NAFLD 및 NASH를 포함하는 심혈관대사성 질환의 검출 가능한 양태의 부재로 예시될 수 있다.

[0091] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보적인"은 2개의 뉴클레오타이드가 서로 염기쌍을 형성하도록 허용하는 2개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 2개의 서로 다른 핵산 또는 단일 핵산 가닥의 서로 다른 영역에 있음) 사이의 구조적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 서로 다른 핵산의 피리미딘 뉴클레오타이드에 상보적인 하나의 핵산의 퓨린 뉴클레오타이드는 서로 수소 결합을 형성함으로써 함께 염기쌍을 이룰 수 있다. 일부 실시형태에서, 상보적인 뉴클레오타이드는 왓슨-크릭 방식 또는 안정적인 이중체의 형성을 허용하는 임의의 다른 방식으로 염기쌍을 이룰 수 있다. 일부 실시형태에서, 2개의 핵산은 본 명세서에 기재된 바와 같이 상보성 영역을 형성하기 위해 서로 상보적인 다중 뉴클레오타이드 영역을 가질 수 있다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "데옥시리보뉴클레오타이드"는 리보뉴클레오타이드와 비교할 때 펜토스 당의 2' 위치에 하이드록실 대신에 수소를 갖는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드는 당, 포스페이트기 또는 염기에서의 또는 이들의 변형 또는 치환을 포함하여 2' 위치 이외의 원자의 하나 이상의 변형 또는 치환을 갖는 데옥시리보뉴클레오타이드이다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "이중 가닥 올리고뉴클레오타이드" 또는 "ds 올리고뉴클레오타이드"는 실질적으로 이중체 형태인 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다. 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드의 이중체 영역(들)의 상보적인 염기-페어링은 공유적으로 분리된 핵산 가닥의 뉴클레오타이드의 역평행 서열 사이에 형성된다. 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드의 이중체 영역(들)의 상보적인 염기-페어링은 공유적으로 연결된 핵산 가닥의 뉴클레오타이드의 역평행 서열 사이에 형성된다. 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드의 이중체 영역(들)의 상보적인 염기-페어링은 함께 염기쌍을 이루는 뉴클레오타이드의 상보적인 역평행 서열을 제공하기 위해 접히는(예를 들어, 헤어핀을 통해) 단일 핵산 가닥으로부터 형성된다. 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드는 서로 완전히 이중체화된 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 그러나, 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드는 부분적으로 이중체화된(예를 들어, 한쪽 또는 양쪽 말단에 오버행을 가짐) 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드는 부분적으로 상보적인 뉴클레오타이드의 역평행 서열을 포함하며, 따라서 내부 미스매치 또는 말단 미스매치를 포함할 수 있는 하나 이상의 미스매치를 가질 수 있다.

[0094] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)과 관련하여 "이중체"는 뉴클레오타이드의 2개의 역평행 서열의 상보적인 염기 페어링을 통해 형성된 구조를 지칭한다.

[0095] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "부형제"는, 예를 들어, 목적하는 일관성 또는 안정화 효과를 제공하거나 또는 이에 기여하기 위해 조성물에 포함될 수 있는 비치료제를 지칭한다.

[0096] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간세포" 또는 "간세포들"은 간 실질 조직의 세포를 지칭한다. 이러한 세포는 간 질량의 약 70% 내지 85%를 구성하고, 혈청 알부민, FBN 및 응고 인자의 프로트롬빈 그룹(인자 3 및 4 제외)을 제조한다. 간세포 계통 세포에 대한 마커는 트랜스티레틴(Ttr), 글루타민 합성효소(Glut), 간세포 핵 인자 1a(Hnf1a) 및 간세포 핵 인자 4a(Hnf4a)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 성숙한 간세포에 대한 마커는 사이토크롬 P450(Cyp3a11), 퓨마릴아세토아세테이트 하이드롤레이스(Fah), 글루코스 6-포스페이트(G6p), 알부민(Alb) 및 OC2-2F8을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Huch *et al.* (2013) *Nature* 494:247-250] 참조.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간독성 작용제(hepatotoxic agent)"는 화학적 화합물, 바이러스 또는 그 자체로 간에 독성이 있거나 또는 처리되어 간에 독성이 있는 대사산물을 형성할 수 있는 기타 물질을 지칭한다. 간독성 작용제는 사염화탄소(CCl₄), 아세트아미노펜(파라세타몰), 바이닐 클로라이드, 비소, 클로로폼, 비스테로이드성 항-염증성 약물(예컨대, 아스피린 및 페닐뷰타존)을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0098] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "불안정한 링커"는 (예를 들어, 산성 pH에 의해) 절단될 수 있는 링커를 지칭한다. "상당히 안정적인 링커"는 절단될 수 없는 링커를 지칭한다.

[0099] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간 염증" 또는 "간염"은 특히 간독성 작용제에 대한 노출에 의해 야기될 수 있는 바와 같은 손상 또는 감염의 결과로 인해 간이 팽창하고, 제대로 기능하지 않고/않거나 고통스러워지는 신체 상태를 지칭한다. 증상은 황달(피부 또는 눈의 황변), 피로, 쇠약, 메스꺼움, 구토, 식욕 감소 및 체중 감

소를 포함할 수 있다. 간 염증을 치료하지 않고 방치하면, 섬유증, 간경변증, 간부전 또는 간암으로 진행될 수 있다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간 섬유증" 또는 "간의 섬유증"은 염증 및 간세포 사멸을 초래하는 콜라겐 (I, III 및 IV), FBN, 운둘린, 엘라스틴, 라미닌, 하이알루로난 및 프로테오글리칸을 포함할 수 있는 세포외 매트릭스 단백질이 간에서 과도하게 축적되는 것을 지칭한다. 간 섬유증을 치료하지 않고 방치하면, 간경변증, 간부전 또는 간암으로 진행될 수 있다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "루프"는 적절한 혼성화 조건(예를 들어, 포스페이트 완충액, 세포 내)하에서 페어링되지 않은 영역 옆에 있는 2개의 역평행 영역이 혼성화하여 이중체("스템(stem)"라고 지칭됨)를 형성하도록 하는 서로 충분히 상보적인 핵산의 2개의 역평행 영역의 옆에 있는 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)의 페어링되지 않은 영역을 지칭한다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "변형된 뉴클레오타이드간 연결"은 포스포다이에스터 결합을 포함하는 참조 뉴클레오타이드간 연결과 비교할 때 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오타이드간 연결을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 자연적으로 발생하지 않는 연결이다. 전형적으로, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 변형된 뉴클레오타이드간 연결이 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오타이드는 열 안정성, 분해에 대한 저항성, 뉴클레이스 저항성, 용해도, 생체이용률, 생체활성, 감소된 면역원성 등을 개선할 수 있다.

[0103] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "변형된 뉴클레오타이드"는 아데닌 리보뉴클레오타이드, 구아닌 리보뉴클레오타이드, 사이토신 리보뉴클레오타이드, 우라실 리보뉴클레오타이드, 아데닌 데옥시리보뉴클레오타이드, 구아닌 데옥시리보뉴클레오타이드, 사이토신 데옥시리보뉴클레오타이드 및 티미딘 데옥시리보뉴클레오타이드로부터 선택되는 상응하는 참조 뉴클레오타이드와 비교할 때 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 자연적으로 발생하지 않는 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 당, 핵염기 및/또는 포스페이트기에 하나 이상의 화학적 변형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 상응하는 참조 뉴클레오타이드에 접합된 하나 이상의 화학적 모이어티를 갖는다. 전형적으로, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드가 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오타이드는 열 안정성, 분해에 대한 저항성, 뉴클레이스 저항성, 용해도, 생체이용률, 생체활성, 감소된 면역원성 등을 개선할 수 있다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "열린 테트라루프(nicked tetraloop) 구조"는 별개의 센스(패신저 (passenger)) 및 안티센스(가이드) 가닥을 특징으로 하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 구조를 지칭하며, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥과 상보성 영역을 가지며, 적어도 하나의 가닥 중 일반적으로 센스 가닥은 적어도 하나의 가닥 내에 형성된 인접한 스템 영역을 안정화하도록 구성된 테트라루프를 갖는다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "올리고뉴클레오타이드"는 짧은 핵산(예를 들어, 약 100개 미만의 뉴클레오타이드 길이)을 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드는 단일-가닥(ss) 또는 ds일 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 이중체 영역을 가질 수 있거나 또는 가지지 않을 수 있다. 일습의 비제한적인 예로서, 올리고뉴클레오타이드는 작은 간접 RNA(siRNA), 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 다이서 기질 간접 RNA(dsRNA), 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 siRNA 또는 ss siRNA일 수 있으나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드는 RNAi 올리고뉴클레오타이드이다.

[0106] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "오버행"은 하나의 가닥 또는 영역이 이중체를 형성하는 상보성 가닥의 말단 너머로 연장되는 하나의 가닥 또는 영역으로부터 생성되는 말단 비염기 페어링 뉴클레오타이드(들)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 오버행은 ds 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단 또는 3' 말단에서 이중체 영역으로부터 연장되는 하나 이상의 페어링되지 않은 뉴클레오타이드를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 오버행은 ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 또는 센스 가닥 상의 3' 또는 5' 오버행이다.

[0107] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "포스페이트 유사체"는 포스페이트기의 정전기적 및/또는 입체 특성을 모방하는 화학적 모이어티를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 유사체는 종종 효소적 제거에 민감한 5'-포스페이트 대신 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단 뉴클레오타이드에 위치한다. 일부 실시형태에서, 5' 포스페이트 유사체는 포스파테이스-저항성 연결을 포함한다. 포스페이트 유사체의 예는 5' 메틸렌포스포네이트(5'-MP) 및 5'-(E)-바이닐포스포네이트(5'-VP)와 같은 5' 포스포네이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단 뉴클레오타이드에서 당의 4'-탄소 위치에 포스페이트 유사체("4'-포스

페이트 유사체"로 지칭됨)를 갖는다. 4'-포스페이트 유사체의 예는 옥시메틸기의 산소 원자가 당 모이어티(예를 들어, 이의 4'-탄소에) 또는 이의 유사체에 결합된 옥시메틸포스포네이트이다. 예를 들어, 미국 특허 출원 제62/383,207호(2016년 9월 2일자로 출원됨) 및 제62/393,401호(2016년 9월 12일자로 출원됨) 참조. 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 대한 다른 변형이 개발되었다(예를 들어, 국제 출원 제WO 2011/133871호; 미국 특허 제8,927,513호; 및 문헌[Prakash *et al.* (2015) *Nucleic Acids Res.* 43:2993-3011] 참조).

[0108] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 유전자(예를 들어, *LPA*)의 "감소된 발현"은 적절한 참조(예를 들어, 참조 세포, 세포 집단, 샘플 또는 대상체)와 비교할 때 *LPA* mRNA 또는 유전자에 의해 암호화된 단백질의 양 또는 수준의 감소 및/또는 세포, 세포 집단, 샘플 또는 대상체에서의 유전자 활성의 양 또는 수준의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 세포를 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, *LPA* mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오타이드)와 접촉시키는 행위는 ds 올리고뉴클레오타이드로 처리되지 않은 세포와 비교할 때 *LPA* mRNA, apo(a) 단백질 및/또는 apo(a) 활성의 양 또는 수준을 감소시킬 수 있다(예를 들어, RNAi 경로에 의한 *LPA* mRNA의 불활성화 및/또는 분해를 통해). 유사하게는 그리고 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "발현을 감소시키는 것"은 유전자(예를 들어, *LPA*)의 발현을 감소시키는 행위를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "*LPA* 발현의 감소"는 적절한 참조(예를 들어, 참조 세포, 세포 집단, 샘플 또는 대상체)와 비교할 때 세포, 세포 집단, 샘플 또는 대상체에서 *LPA* mRNA, apo(a) 단백질 및/또는 apo(a) 활성의 양 또는 수준이 감소하는 것을 지칭한다.

[0109] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 영역"은 적절한 혼성화 조건(예를 들어, 포스페이트 완충액, 세포 내 등)하에서 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 혼성화를 허용하기 위해 뉴클레오타이드의 역평행 서열에 충분히 상보적인 핵산(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)의 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 mRNA 표적 서열에 상보적인 영역을 갖는 표적화 서열을 포함한다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "리보뉴클레오타이드"는 2' 위치에 하이드록실기를 포함하는 펜토스 당으로서 리보스를 갖는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 변형된 리보뉴클레오타이드는 리보스, 포스페이트기 또는 염기에 서의 또는 이의 변형 또는 치환을 포함하여 2' 위치 이외의 원자의 하나 이상의 변형 또는 치환을 갖는 리보뉴클레오타이드이다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "RNAi 올리고뉴클레오타이드"는 (a) 안티센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 일부가 표적 mRNA(예를 들어, *LPA* mRNA)의 절단에서 아르고노트 2(Argonaute 2: Ago2) 엔도뉴클레이스에 의해 사용되는, 센스 가닥(폐신자) 및 안티센스 가닥(가이드)을 갖는 ds 올리고뉴클레오타이드 또는 (b) 안티센스 가닥(또는 해당 안티센스 가닥의 일부)이 표적 mRNA(예를 들어, *LPA* mRNA)의 절단에서 Ago2 엔도뉴클레이스에 의해 사용되는 단일 안티센스 가닥을 갖는 ss 올리고뉴클레오타이드 중 하나를 지칭한다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "가닥"은 뉴클레오타이드간 연결(예를 들어, 포스포다이에스터 연결 또는 포스포로티오에이트 연결)을 통해 함께 연결된 뉴클레오타이드의 단일 연속 서열을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 가닥은 2개의 자유 말단(예를 들어, 5' 말단 및 3' 말단)을 갖는다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 마우스, 토끼 및 인간을 포함하는 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간 또는 NHP이다. 더욱이, "개체" 또는 "환자"는 "대상체"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "합성"은 인공적으로 합성되거나(예를 들어, 기계(예를 들어, 고체-상태 핵산 합성기)를 사용하여) 또는 달리 정상적으로 분자를 생산하는 천연 공급원(예를 들어, 세포 또는 유기체)으로부터 유래되지 않는 핵산 또는 기타 분자를 지칭한다.

[0115] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "표적화 리간드"는 관심 조직 또는 세포에 다른 물질을 표적화할 목적으로 관심 조직 또는 세포의 동족 분자(예를 들어, 수용체)에 선택적으로 결합하고 또 다른 물질에 접합 가능한 분자(예를 들어, 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩타이드 또는 지질)를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 특정 관심 조직 또는 세포에 올리고뉴클레오타이드를 표적화할 목적으로 올리고뉴클레오타이드에 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드에 접합된 경우 표적화 리간드는 세포의 표면에 발현된 수용체에 대한 선택적 결합 및 올리고뉴클레오타이드, 표적화 리간드 및 수용체를 포함하는 복합체의 세포에 의한 엔도솜 내재화를 통해 특정 세포로의 올리고뉴클레오타이드의 전달을 촉진한다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간

드는 올리고뉴클레오타이드가 세포 내에서 표적화 리간드로부터 방출되도록 세포 내재화 후 또는 동안에 절단되는 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 접합된다.

[0116] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "테트라루프"는 뉴클레오타이드의 측면 서열의 혼성화에 의해 형성된 인접한 이중체의 안정성을 증가시키는 루프를 지칭한다. 안정성의 증가는 뉴클레오타이드의 무작위로 선택된 서열로 구성된 유사한 길이의 루프의 세트로부터 평균적으로 예상되는 인접한 스텝 이중체의 용융 온도(T_m)보다 더 높은 인접한 스텝 이중체의 T_m 의 증가로서 검출 가능하다. 예를 들어, 테트라루프는 10mM NaHPO₄에서 적어도 약 50°C, 적어도 약 55°C, 적어도 약 56°C, 적어도 약 58°C, 적어도 약 60°C, 적어도 약 65°C 또는 적어도 약 75°C의 T_m 을 적어도 2개의 염기쌍(bp) 길이의 이중체를 포함하는 헤어핀에 부여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 테트라루프는 상호작용을 스태킹함으로써 인접한 스텝 이중체에서 bp를 안정화시킬 수 있다. 또한, 테트라루프에서 뉴클레오타이드 간의 상호작용은 비-왓슨-크릭 염기 페어링, 상호작용 스태킹, 수소 결합 및 접촉 상호작용을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다(Cheong *et al.* (1990) *Nature* 346:680-82; Heus & Pardi (1991) *Science* 253:191-94). 일부 실시형태에서, 테트라루프는 3개 내지 6개의 뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 이로 이루어지며, 전형적으로 4개 내지 5개의 뉴클레오타이드이다. 소정의 실시형태에서, 테트라루프는 변형될 수 있거나 또는 변형되지 않을 수 있는(예를 들어, 표적화 모이어티에 접합될 수 있거나 또는 접합되지 않을 수 있는) 3개, 4개, 5개 또는 6개의 뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 테트라루프는 4개의 뉴클레오타이드로 이루어진다. 임의의 뉴클레오타이드가 테트라루프에 사용될 수 있으며, 이러한 뉴클레오타이드에 대한 표준 IUPAC-IUB 기호는 문헌[Cornish-Bowden (1985) *Nucleic Acids Res.* 13:3021-3030]에 기술되어 있는 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문자 "N"은 해당 위치에 임의의 염기가 있을 수 있음을 의미하는 데 사용될 수 있고, 문자 "R"은 해당 위치에 A(아데닌) 또는 G(구아닌)이 있을 수 있음을 나타내는 데 사용될 수 있으며, "B"는 해당 위치에 C(사이토신), G(구아닌), T(티민) 또는 U(우라실)이 있을 수 있음을 나타내는 데 사용될 수 있다. 테트라루프의 예는 테트라루프의 UNCG 패밀리(예를 들어, UUCG), 테트라루프의 GNRA 패밀리(예를 들어, GAAA) 및 CUUG 테트라루프(Woese *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8467-8471; Antao *et al.* (1991) *Nucleic Acids Res.* 19:5901-5905)를 포함한다. DNA 테트라루프의 예는 테트라루프의 d(GNNA) 패밀리(예를 들어, d(GTTA), 테트라루프의 d(GNRA)) 패밀리, 테트라루프의 d(GNAB) 패밀리, 테트라루프의 d(CNNG) 패밀리 및 테트라루프의 d(TNCG) 패밀리(예를 들어, d(TTCG))를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Nakano *et al.* (2002) *Biochem.* 41:4281-14292; Shinji *et al.* (2000) *Nippon Kagakkai Koen Yokoshu* 78:731] 참조. 일부 실시형태에서, 테트라루프는 열린 테트라루프 구조 내에 포함된다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료하다" 또는 "치료하는"은, 예를 들어, 기준의 병태(예를 들어, 질환, 장애)와 관련하여 대상체의 건강 및/또는 웰빙을 개선하거나 또는 병태의 발생 가능성을 방지하거나 또는 감소시킬 목적으로 치료제(예를 들어, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드)를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에게 치료를 제공하는 행위를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치료는 대상체가 경험하는 병태(예를 들어, 질환, 장애)의 적어도 하나의 징후, 증상 또는 기여 요인의 빈도 또는 중증도를 줄이는 것을 포함한다.

II. LPA 발현의 올리고뉴클레오타이드 저해제

[0119] 본 개시내용은 그 중에서도 LPA 발현을 저해하는 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 LPA 발현을 저해하는 올리고뉴클레오타이드는 LPA mRNA를 표적으로 한다.

i. LPA 표적 서열

[0121] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 LPA mRNA를 포함하는 표적 서열을 표적으로 한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 일부, 단편 또는 가닥(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥)은 LPA mRNA를 포함하는 표적 서열에 결합 또는 어닐링함으로써 LPA 발현을 저해한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 생체내 LPA 발현의 저해를 목적으로 LPA 표적 서열을 표적으로 한다. 일부 실시형태에서, LPA 표적 서열을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 LPA 발현 저해의 양 또는 정도는 올리고뉴클레오타이드의 효능과 상관관계가 있다. 일부 실시형태에서, LPA 표적 서열을 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드에 의한 LPA 발현 저해의 양 또는 정도는 올리고뉴클레오타이드로 치료되는 LPA의 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태가 있는 대상체 또는 환자에서의 치료적 이점의 양 또는 정도와 상관관계가 있다.

[0122] 다수의 상이한 종(예를 들어, 인간, 사이노몰구스 원숭이 및 레서스 원숭이; 예를 들어, 실시예 1을 참조)의 mRNA를 포함하는 apo(a)를 암호화하는 LPA mRNA의 뉴클레오타이드 서열의 검사 및 분석을 통해, 시험관내 및 생체내 테스트의 결과로서(예를 들어, 실시예 2 및 실시예 3을 참조), LPA mRNA의 소정의 뉴클레오타이드 서열은

LPA 발현의 올리고뉴클레오타이드-기반 저해에 대해 다른 것보다 더 순응적(amenable)이며, 따라서 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드에 대한 표적 서열로서 유용하다는 것이 발견되었다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된(예를 들어, 표 5) 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)의 센스 가닥은 *LPA* 표적 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된(예를 들어, 표 5) ds 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥의 일부 또는 영역은 *LPA* 표적 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, *LPA* 표적 서열은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

[0123] ii. *LPA* 표적화 서열

일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 세포에서 *LPA* mRNA를 표적화하고 *LPA* 발현을 저해할 목적으로 *LPA* mRNA에 대한 상보성 영역(예를 들어, *LPA* mRNA의 표적 서열 내)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 상보성(왓슨-크릭) 염기 페어링에 의해 *LPA* 표적 서열에 결합 또는 어닐링하는 상보성 영역을 갖는 *LPA* 표적화 서열(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥)을 포함한다. 표적화 서열 또는 상보성 영역은 일반적으로 *LPA* mRNA의 발현을 저해할 목적으로 올리고뉴클레오타이드(또는 이의 가닥)를 *LPA* mRNA에 연결 또는 어닐링할 수 있는 적합한 길이 및 염기 함량을 갖는다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 적어도 약 12개, 적어도 약 13개, 적어도 약 14개, 적어도 약 15개, 적어도 약 16개, 적어도 약 17개, 적어도 약 18개, 적어도 약 19개, 적어도 약 20개, 적어도 약 21개, 적어도 약 22개, 적어도 약 23개, 적어도 약 24개, 적어도 약 25개, 적어도 약 26개, 적어도 약 27개, 적어도 약 28개, 적어도 약 29개 또는 적어도 약 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 약 12개 내지 약 30개(예를 들어, 12개 내지 30개, 12개 내지 22개, 15개 내지 25개, 17개 내지 21개, 18개 내지 27개, 19개 내지 27개 또는 15개 내지 30개)의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 약 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 18개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 19개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 20개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 22개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 23개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 24개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0125] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 *LPA* 표적 서열에 완전히 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역(예를 들어, 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 *LPA* 표적 서열에 부분적으로 상보적이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 서열에 완전히 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 서열에 부분적으로 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다.

[0126] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 *LPA* mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하되, 뉴클레오타이드의 연속 서열은 약 12개 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 12개 내지 30개, 12개 내지 28개, 12개 내지 26개, 12개 내지 24개, 12개 내지 20개, 12개 내지 18개, 12개 내지 16개, 14개 내지 22개, 16개 내지 20개, 18개 내지 20개 또는 18개 내지 19개의 뉴클레오타이드 길이)이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 *LPA* mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하되, 뉴클레오타이드의 연속 서열은 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 *LPA* mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하되, 뉴클레오타이드의 연속 서열은 19개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 *LPA* mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하되, 뉴클레오타이드의 연속 서열은 20개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나의 뉴클레오타이드의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하되, 선택적으로 뉴클레오타이드의 연속 서열은 19개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0127] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 표적화 서열 또는 상보성 영역은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 서열의 연속 뉴클레오타이드에 상보적이며, 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 상보성 영역은 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나에 제시된 바와 같

은 서열의 연속 뉴클레오타이드에 상보적이며, 안티센스 가닥의 전체 길이의 일부에 걸쳐 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 4 내지 387 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 서열의 1번 내지 20번 뉴클레오타이드에 걸쳐 있는 뉴클레오타이드의 연속 신장부(stretch)에 적어도 부분적으로(예를 들어, 완전히) 상보적인 상보성 영역(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 상에)을 포함한다.

[0128]

일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 *LPA* 표적 서열과 하나 이상의 염기쌍(bp) 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *LPA* 표적 서열과 최대 약 1개, 최대 약 2개, 최대 약 3개, 최대 약 4개, 최대 약 5개 등의 미스매치를 가질 수 있되, 단, 적절한 혼성화 조건하에서 표적화 서열 또는 상보성 영역이 *LPA* mRNA에 결합 또는 어닐링하는 능력 및/또는 *LPA* 발현을 감소시키거나 또는 저해하는 올리고뉴클레오타이드의 능력이 유지되어야 한다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *LPA* 표적 서열과 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하 또는 5개 이하의 미스매치를 포함하되, 단, 적절한 혼성화 조건하에서 표적화 서열 또는 상보성 영역이 *LPA* mRNA에 결합 또는 어닐링하는 능력 및/또는 *LPA* 발현을 감소시키거나 또는 저해하는 올리고뉴클레오타이드의 능력이 유지되어야 한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 1개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 2개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적화 서열과 3개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적화 서열과 4개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적화 서열과 5개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적화 서열과 하나 이상의 미스매치(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 미스매치)를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하되, 적어도 2개(예를 들어, 전부)의 미스매치는 연속적으로 위치하거나(예를 들어, 한 행에 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 미스매치) 또는 미스매치는 표적화 서열 또는 상보성 영역 전체에 걸쳐 임의의 위치에 산재되어 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적화 서열과 하나 이상의 미스매치(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 미스매치)를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하되, 적어도 2개(예를 들어, 전부)의 미스매치는 연속적으로 위치하거나(예를 들어, 한 행에 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 미스매치) 또는 적어도 하나 이상의 미스매치되지 않은 염기쌍은 미스매치 또는 이들의 조합 사이에 위치한다.

[0129]

iii. 올리고뉴클레오타이드의 유형

[0130]

RNAi 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, miRNA 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 올리고뉴클레오타이드 유형 및/또는 구조가 본 명세서의 방법에서 *LPA* mRNA를 표적화하는데 유용하다. 본 명세서 또는 다른 곳에 기재된 임의의 올리고뉴클레오타이드 유형은 *LPA* 발현을 저해할 목적으로 본 명세서에서 *LPA* 표적화 서열을 혼입시키기 위한 프레임워크로서 사용하기 위해 상정된다.

[0131]

일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 다이서 개입(involution) 상류 또는 하류의 RNA 간섭(RNAi) 경로에 결합함으로써 *LPA* 발현을 저해한다. 예를 들어, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 1개 내지 5개의 뉴클레오타이드의 적어도 하나의 3' 오버행과 함께 약 19개 내지 25개의 뉴클레오타이드 크기를 갖는 각 가닥으로 개발되었다(예를 들어, 미국 특허 제8,372,968호 참조). 활성 RNAi 산물을 생성하기 위해 다이서에 의해 처리되는 더 긴 올리고뉴클레오타이드가 또한 개발되었다(예를 들어, 미국 특허 제8,883,996호 참조). 추가 작업은 가닥 중 하나가 열역학적으로 안정화되는 테트라루프 구조를 포함하는 구조를 포함하여 적어도 하나의 가닥의 적어도 하나의 말단이 이중체 표적화 영역 너머로 연장되는 연장된 ds 올리고뉴클레오타이드를 생산하였다(예를 들어, 미국 특허 제8,513,207호 및 제8,927,705호뿐만 아니라 국제 공개 제WO 2010/033225호 참조). 이러한 구조는 ds 연장뿐만 아니라 ss 연장(분자의 한쪽 또는 양쪽에서)을 포함할 수 있다.

[0132]

일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 다이서 개입(예를 들어, 다이서 절단) 하류의 RNAi 경로에 결합한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 3' 말단에 오버행(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드 길이)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, siRNA)는 표적 mRNA(예를 들어, *LPA* mRNA)에 대해 안티센스인 21개 뉴클레오타이드의 가이드 가닥 및 상보성 패신저 가닥을 포함하며, 여기에서 두 가닥은 어닐링되어 19-bp 이중체를 형성하고, 3' 말단 중 하나 또는 둘 다에서 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 형성한다. 23개 뉴클레오타이드의 가이드 가닥 및 21개 뉴클레오타이드의 패신저 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 더 긴 올리고뉴클레오타이드 설계가 또한 상정되며, 여기서 분자의 오른쪽에 평활 말단(패신저 가닥의 3' 말단/가이드 가닥의 5' 말단)과 분자의 왼쪽에 2개의 뉴클레오타이드 3'-가이드 가닥 오버행(패신저 가닥의 5' 말단/가이드 가닥의 3' 말단)이 있다. 이러한 분자에는 21bp 이중체 영역

이 있다. 예를 들어, 미국 특허 제9,012,138호; 제9,012,621호 및 제9,193,753호 참조.

[0133]

일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 둘 다 약 17개 내지 26개(예를 들어, 17개 내지 26개, 20개 내지 25개 또는 21개 내지 23개)의 뉴클레오타이드 길이 범위인 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 둘 다 약 19개 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이 범위인 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 중 하나 또는 센스 및 안티센스 가닥 모두에 3'-오버행이 있는 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 둘 다 약 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이 범위인 센스 및 안티센스 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드의 경우, 센스, 안티센스 또는 센스 및 안티센스 가닥 모두의 3' 오버행은 1개 또는 2개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 22개 뉴클레오타이드의 가이드 가닥 및 20개 뉴클레오타이드의 패신저 가닥을 갖되, 문자의 오른쪽에 평활 말단(패신저 가닥의 3' 말단/가이드 가닥의 5' 말단)과 문자의 왼쪽에 2개의 뉴클레오타이드 3'-가이드 가닥 오버행(패신저 가닥의 5' 말단/가이드 가닥의 3' 말단)이 있다. 이러한 문자에는 20bp 이중체 영역이 있다.

[0134]

본 명세서의 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 다른 올리고뉴클레오타이드 디자인은 다음을 포함한다: 16량체 siRNA(예를 들어, 문헌[Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006] 참조), shRNA(예를 들어, 19bp 또는 더 짧은 스템을 가짐; 예를 들어, 문헌[Moore *et al.* (2010) Methods Mol. Biol. 629:141-58] 참조), 평활 siRNA(예를 들어, 19bp 길이; 예를 들어, 문헌[Kraynick & Baker (2006) RNA 12:163-76] 참조), 비대칭 siRNA(aiRNA; 예를 들어, 문헌[Sun *et al.* (2008) NAT. BIOTECHNOL. 26:1379-82] 참조), 비대칭 더 짧은-이중체 siRNA(예를 들어, 문헌[Chang *et al.* (2009) MOL. THER. 17:725-32] 참조), 포크(fork) siRNA(예를 들어, 문헌[Hohjoh (2004) FEBS LETT. 557:193-198] 참조), ss siRNA(Elsner (2012) NAT. BIOTECHNOL. 30:1063), 아령 모양 원형 siRNA(예를 들어, 문헌[Abe *et al.* (2007) J. AM. CHEM. SOC. 129:15108-09] 참조) 및 작은 내부 분할 간섭 RNA(siRNA; 예를 들어, 문헌[Bramsen *et al.* (2007) NUCLEIC ACIDS RES. 35:5886-97] 참조). LPA의 발현을 감소시키거나 또는 저해하기 위해 일부 실시형태에서 사용될 수 있는 올리고뉴클레오타이드 구조의 추가의 비제한적인 예는 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 및 짧은 siRNA(예를 들어, 문헌[Hamilton *et al.* (2002) EMBO J. 21:4671-79] 참조; 또한 미국 공개 제2009/0099115호 참조)이다.

[0135]

여전히, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 LPA 발현을 감소시키거나 또는 저해하기 위한 올리고뉴클레오타이드는 단일-가닥(ss)이다. 이러한 구조는 ss RNAi 문자를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 최근의 노력으로 ss RNAi 문자의 활성이 입증되었다(예를 들어, 문헌[Matsui *et al.* (2016) Mol. Ther. 24:946-955] 참조). 그러나, 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)이다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 5'에서 3' 방향으로 쓰여지거나 또는 묘사될 때 특정 핵산의 표적화된 분절의 역 상보를 포함하고, 세포에서 표적 RNA의 RNaseH-매개성 절단을 유도하도록(예를 들어, 갭머(gapmer)로) 또는 세포에서 표적 mRNA의 번역을 저해하도록(예를 들어, 믹스머(mixmer)로) 적합하게 변형된 핵염기 서열을 갖는 ss 올리고뉴클레오타이드이다. 본 명세서에서 사용하기 위한 ASO는, 예를 들어, 미국 특허 제9,567,587호에 나타나 있는 바와 같은 것을 포함(예를 들어, 핵염기(파리미딘, 퓨린)의 길이, 당 모이어티 및 핵염기의 헤테로고리형 부분의 변경 포함)하여 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로 변형될 수 있다. 또한, ASO는 특정 표적 유전자의 발현을 감소시키기 위해 수십 년 동안 사용되어 왔다(예를 들어, 문헌[Bennett *et al.* (2017) Annu. Rev. Pharmacol. 57:81-105] 참조).

[0136]

iv. 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드

[0137]

본 개시내용은 센스 가닥(본 명세서에서 패신저 가닥으로도 지칭됨) 및 안티센스 가닥(본 명세서에서 가이드 가닥으로도 지칭됨)을 포함하는, LPA mRNA를 표적화하고 LPA 발현을 저해(예를 들어, RNAi 경로를 통해)하기 위한 이중 가닥(ds) 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 별개의 가닥이며, 공유적으로 연결되지 않는다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 공유적으로 연결된다.

[0138]

일부 실시형태에서, 센스 가닥은 제1 영역(R1) 및 제2 영역(R2)을 갖되, R2는 제1 하위영역(S1), 테트라루프(L) 또는 트라이루프(triL) 및 제2 하위영역(S2)을 포함하고, L 또는 triL은 S1과 S2 사이에 위치하며, S1 및 S2는 제2 이중체(D2)를 형성한다. D2는 다양한 길이를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, D2는 약 1bp 내지 6bp 길이이다. 일부 실시형태에서, D2는 2bp 내지 6bp, 3bp 내지 6bp, 4bp 내지 6bp, 5bp 내지 6bp, 1bp 내지 5bp, 2bp 내지 5bp, 3bp 내지 5bp 또는 4bp 내지 5bp 길이이다. 일부 실시형태에서, D2는 1bp, 2bp, 3bp, 4bp, 5bp 또는

6bp 길이이다. 일부 실시형태에서, D2는 6bp 길이이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 R1과 안티센스 가닥은 제1 이중체(D1)를 형성한다. 일부 실시형태에서, D1은 적어도 15개(예를 들어, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개 또는 적어도 21개)의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, D1은 약 12개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 12개 내지 30개, 12개 내지 27개, 15개 내지 22개, 18개 내지 22개, 18개 내지 25개, 18개 내지 27개, 18개 내지 30개 또는 21개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이) 범위이다. 일부 실시형태에서, D1은 적어도 12개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개 또는 적어도 30개 뉴클레오타이드 길이)이다. 일부 실시형태에서, D1은 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, D1은 20개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 D1은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있지 않다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 D1은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 중 하나 또는 둘 다의 전체 길이에 걸쳐 있다. 소정의 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 D1은 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 전체 길이에 걸쳐 있다.

[0140] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 ds 올리고뉴클레오타이드는 표 3에 정리되어 있는 바와 같이 서열번호 388 내지 403 중 어느 하나의 서열을 갖는 센스 가닥 및 서열번호 788 내지 803으로부터 선택되는 상보성 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 서열번호 393의 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 793의 서열을 포함한다.

[0141] 일부 실시형태에서, 서열 목록에 제시된 서열은 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드) 또는 다른 핵산의 구조를 기술할 때 언급될 수 있음을 이해하여야 한다. 이러한 실시형태에서, 실제 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 핵산은 명시된 서열과 본질적으로 동일하거나 또는 유사한 상보적 특성을 유지하면서 명시된 서열과 비교할 때 하나 이상의 대체 뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 뉴클레오타이드의 RNA 대응물 또는 RNA 뉴클레오타이드의 DNA 대응물) 및/또는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드 및/또는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결 및/또는 하나 이상의 다른 변형을 가질 수 있다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 ds 올리고뉴클레오타이드는 다이서 효소에 의해 작용될 때 성숙한 RISC에 흔입되는 안티센스 가닥을 생성하는 25개 뉴클레오타이드의 센스 가닥 및 27개 뉴클레오타이드의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 27개 뉴클레오타이드보다 더 길다(예를 들어, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개 또는 40개 뉴클레오타이드). 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 25개 뉴클레오타이드보다 더 길다(예를 들어, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개 뉴클레오타이드).

[0143] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 ds 올리고뉴클레오타이드는 다른 5' 말단과 비교할 때 열역학적으로 덜 안정적인 하나의 5' 말단을 갖는다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 3' 말단에 평활 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단에 3'-오버행을 포함하는 비대칭 ds 올리고뉴클레오타이드가 제공된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥에 있는 3'-오버행은 약 1개 내지 8개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 뉴클레오타이드 길이)이다. 전형적으로, RNAi에 대한 ds 올리고뉴클레오타이드는 안티센스(가이드) 가닥의 3' 말단에 2개 뉴클레오타이드의 오버행을 갖는다. 그러나, 다른 오버행도 가능하다. 일부 실시형태에서, 오버행은 1개 내지 6개의 뉴클레오타이드, 선택적으로 1개 내지 5개, 1개 내지 4개, 1개 내지 3개, 1개 내지 2개, 2개 내지 6개, 2개 내지 5개, 2개 내지 4개, 2개 내지 3개, 3개 내지 6개, 3개 내지 5개, 3개 내지 4개, 4개 내지 6개, 4개 내지 5개, 5개 내지 6개의 뉴클레오타이드 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하는 3'-오버행이다. 그러나, 일부 실시형태에서, 오버행은 1개 내지 6개의 뉴클레오타이드, 선택적으로 1개 내지 5개, 1개 내지 4개, 1개 내지 3개, 1개 내지 2개, 2개 내지 6개, 2개 내지 5개, 2개 내지 4개, 2개 내지 3개, 3개 내지 6개, 3개 내지 5개, 3개 내지 4개, 4개 내지 6개, 4개 내지 5개, 5개 내지 6개의 뉴클레오타이드 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하는 5'-오버행이다.

[0144] 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단 상의 2개의 말단 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단 상의 2개의 말단 뉴클레오타이드는 표적 mRNA(예를 들어, LPA mRNA)와 상보적이다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단 상의 2개의 말단 뉴클레오타이드는 표적 mRNA와 상보적이지 않다. 일부 실시형태에서, 열린 테트라루프 구조에서 올리고뉴클레오타이드의 각 3' 말단 상의 2개의 말단 뉴클레오타이드는 GG이다. 전형적으로, ds 올리고뉴클레오타이드의 각 3' 말단 상의 2개의 말단 GG 중 하나 또는 둘 모두

는 표적 mRNA와 상보적이지 않다.

[0145] 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개)의 미스매치(들)가 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 하나 이상의 미스매치가 있는 경우, 이들은 연속적으로(예를 들어, 연속으로 2개, 3개 또는 그 이상) 위치하거나 또는 상보성 영역 전체에 걸쳐 산재될 수 있다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 3' 말단은 하나 이상의 미스매치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개의 미스매치가 센스 가닥의 3' 말단에 혼입된다. 일부 실시형태에서, 염기 미스매치 또는 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥의 3' 말단 분절의 불안정화는 ds 올리고뉴클레오타이드의 효능을 개선하거나 또는 증가시킨다.

[0146] a. 안티센스 가닥

[0147] 일부 실시형태에서, *LPA* mRNA를 표적화하고 *LPA* 발현을 저해하기 위한 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 서열번호 404 내지 803 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 404 내지 803 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 서열의 적어도 약 12개(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개 또는 적어도 23개)개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0148] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 최대 약 40개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 최대 40, 최대 35, 최대 30, 최대 27, 최대 25, 최대 21, 최대 19, 최대 17 또는 최대 12개의 뉴클레오타이드 길이)의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 약 12개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 15개, 적어도 19개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 25개, 적어도 27개, 적어도 30개, 적어도 35개 또는 적어도 38개 뉴클레오타이드 길이)의 안티센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 약 12개 내지 약 40개(예를 들어, 12개 내지 40개, 12개 내지 36개, 12개 내지 32개, 12개 내지 28개, 15개 내지 40개, 15개 내지 36개, 15개 내지 32개, 15개 내지 28개, 17개 내지 22개, 17개 내지 25개, 19개 내지 27개, 19개 내지 30개, 20개 내지 40개, 22개 내지 40개, 25개 내지 40개 또는 32개 내지 40개)의 뉴클레오타이드 길이 범위의 안티센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개 또는 40개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 가질 수 있다.

[0149] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥은 "가이드 가닥"으로 지칭된다. 예를 들어, RNA-유도성 침묵 복합체(RNA-induced silencing complex: RISC)와 결합하고, Ago2와 같은 아르고노트 단백질에 결합하거나 또는 하나 이상의 유사한 인자와 결합하거나 이에 결합하고, 표적 유전자의 침묵을 지시하는 안티센스 가닥은 가이드 가닥으로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 가이드 가닥에 상보적인 센스 가닥은 "패신저 가닥"으로 지칭된다.

[0150] b. 센스 가닥

[0151] 일부 실시형태에서, *LPA* mRNA를 표적화하고 *LPA* 발현을 저해하기 위한 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 서열번호 4 내지 403 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 센스 가닥 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 4 내지 403 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 서열의 적어도 약 12개(예를 들어, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개 또는 적어도 23개)개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 이로 이루어진 센스 가닥을 갖는다.

[0152] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 최대 약 40개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 최대 40개, 최대 36개, 최대 30개, 최대 27개, 최대 25개, 최대 21개, 최대 19개, 최대 17개 또는 최대 12개의 뉴클레오타이드 길이)의 센스 가닥(또는 패신저 가닥)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 약 12개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 15개, 적어도 19개, 적어도 21개, 적어도 25개, 적어도 27개, 적어도 30개, 적어도 36개 또는 적어도 38개의 뉴클레오타이드 길이)의 센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 약 12개 내지 약 40개(예를 들어, 12개 내지 40개, 12개 내지 36개, 12개 내지 32개, 12개 내지 28개, 15개 내지 40개, 15개 내지 36개, 15개 내지 32개, 15개 내지 28개, 17개 내지 21개, 17개 내지 25개, 19개 내지 27개, 19개 내지 29개)의 표적 유전자에 상보적인 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 이로 이루어진 올리고뉴클레오타이드를 갖는다.

30개, 20개 내지 40개, 22개 내지 40개, 25개 내지 40개 또는 32개 내지 40개)의 뉴클레오타이드 길이 범위의 센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개 또는 40개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥을 가질 수 있다.

[0153] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 3' 말단에 스템-루프 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 5' 말단에 스템-루프 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템은 2bp, 3bp, 4bp, 5bp, 6bp, 7bp, 8bp, 9bp, 10bp, 11bp, 12bp, 13bp 또는 14bp 길이의 이중체이다. 일부 실시형태에서, 스템-루프는 분해(예를 들어, 효소적 분해)에 대해 올리고뉴클레오타이드 보호를 제공하고, 표적 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 간) 또는 둘 다에 대한 표적화 및/또는 전달을 촉진 또는 개선한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 스템-루프는 표적 mRNA(예를 들어, LPA mRNA)에 대한 표적화, 표적 유전자 발현(예를 들어, LPA 발현)의 저해 및/또는 표적 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 간) 또는 둘 다로의 전달을 촉진하거나, 개선하거나 또는 증가시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프 자체 또는 스템-루프에 대한 변형(들)은 올리고뉴클레오타이드의 고유한 유전자 발현 저해 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않지만, 안정성(예를 들어, 분해에 대한 보호를 제공함) 및/또는 표적 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 간)으로의 올리고뉴클레오타이드의 전달을 촉진하거나, 개선하거나 또는 증가시킨다. 소정의 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 (예를 들어, 3' 말단에) S1-L-S2로 제시되는 스템-루프를 포함하는 센스 가닥을 포함하며; 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 S1과 S2의 사이에 최대 약 10개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 뉴클레오타이드 길이)의 단일-가닥 루프를 형성한다. 일부 실시형태에서, 루프(L)는 4개의 뉴클레오타이드 길이이다. 도 10은 이러한 올리고뉴클레오타이드의 비제한적인 예를 도시한다. 일부 실시형태에서, 위에 기재된 바와 같은 S1-L-S2 구조를 갖는 스템-루프의 루프(L)는 테트라루프(예를 들어, 열린 테트라루프 구조 내)이다. 일부 실시형태에서, 테트라루프는 리보뉴클레오타이드, 테옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 전달 리간드 및 이들의 조합을 포함한다.

v. 올리고뉴클레오타이드 변형

a. 당 변형

[0156] 일부 실시형태에서, 변형된 당(본 명세서에서 당 유사체로도 지칭됨)은, 예를 들어, 당의 2', 3', 4' 및/또는 5' 탄소 위치에서 하나 이상의 변형이 발생하는 변형된 데옥시리보스 또는 리보스 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 당은 또한 잠금 핵산("LNA(locked nucleic acid)"; 예를 들어, 문헌[Koshkin et al. (1998) TETRAHEDON 54:3607-30] 참조), 비잠금 핵산("UNA(unlocked nucleic acid)"; 예를 들어, 문헌[Snead et al. (2013) MOL. THER-NUCL. ACIDS 2:e103] 참조) 및 브리지된 핵산("BNA(bridged nucleic acid)"; 예를 들어, 문헌[Imanishi & Obika (2002) CHEM COMMUN. (CAMB) 21:1653-59] 참조)에 존재하는 것과 같은 비천연 대체 탄소 구조를 포함할 수 있다.

[0157] 일부 실시형태에서, 당에서의 뉴클레오타이드 변형은 2'-변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 2'-변형은 2'-0-프로파르길, 2'-0-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-플루오로(2'-F), 2'-아미노에틸(EA), 2'-0-메틸(2'-OMe), 2'-0-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-0-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-0-NMA) 또는 2'-데옥시-2'-플루오로- β -d-아라비노뉴클레산(2'-FANA)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형은 2'-F, 2'-OMe 또는 2'-MOE이다. 일부 실시형태에서, 당에서의 변형은 당 고리의 하나 이상의 탄소의 변형을 포함할 수 있는 당 고리의 변형을 포함한다. 예를 들어, 뉴클레오타이드의 당의 변형은 당의 1'-탄소 또는 4'-탄소에 연결된 당의 2'-산소 또는 에틸렌 또는 메틸렌 브리지를 통해 1'-탄소 또는 4'-탄소에 연결된 2'-산소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-탄소 내지 3'-탄소 결합이 결여된 비고리형 당을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는, 예를 들어, 당의 4' 위치에 티올기를 갖는다.

[0158] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 약 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개, 적어도 30개, 적어도 35개, 적어도 40개, 적어도 45개, 적어도 50개, 적어도 55개, 적어도 60개 이상)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 적어도 약 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개, 적어도 30개, 적어도 35개 이상)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥은 적어도 약 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개 이상)를 포함한다.

[0159] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시형태에서,

올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드(즉, 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다)가 변형된다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형(예를 들어, 2'-F 또는 2'-OMe, 2'-MOE 및 2'-데옥시-2'-플루오로- β -d-아라비노뉴클레산)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형(예를 들어, 2'-F 또는 2'-OMe)을 포함한다.

[0160] 본 개시내용은 상이한 변형 패턴을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표 3 및 표 4(뿐만 아니라 도 10) 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 변형 패턴을 갖는 센스 가닥 및 표 3 및 표 4(뿐만 아니라 도 10) 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 변형 패턴을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들 올리고뉴클레오타이드에 대해, 센스 가닥의 8번, 9번, 10번 또는 11번 위치 중 하나 이상이 2'-F 그룹으로 변형된다. 다른 실시형태에서, 이들 올리고뉴클레오타이드에 대해, 센스 가닥의 1번 내지 7번 및 12번 내지 20번 위치에 있는 각각의 뉴클레오타이드의 당 모이어티는 2'-OMe로 변형된다.

[0161] 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 당 모이어티의 2'-위치에서 2'-F로 변형된 3개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 2번, 5번 및 14번 위치에 있는 당 모이어티 및 선택적으로 1번, 3번, 7번 및 10번 위치에 있는 뉴클레오타이드 중 최대 3개는 2'-F로 변형된다. 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥의 2번, 5번 및 14번 위치의 각 위치에 있는 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥의 1번, 2번, 5번 및 14번 위치의 각 위치에 있는 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 또 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥의 1, 2, 3, 5, 7 및 14번 위치의 각 위치에 있는 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 또 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥의 1번, 2번, 3번, 5번, 10번 및 14번 위치의 각 위치에 있는 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 또 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥의 2번, 3번, 5번, 7번, 10번 및 14번 위치의 각 위치에 있는 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 또 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 가닥의 3' 말단은 천연 5'-포스페이트기의 정전기적 및 입체 특성을 모방하는 화학적 모이어티("포스페이트 모방체")에 부착된다.

b. 5' 말단 포스페이트

[0163] 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단 포스페이트기는 Ago2와의 상호작용을 향상시킨다. 그러나, 5'-포스페이트기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 포스파테이스 또는 다른 효소를 통한 분해에 민감할 수 있으며, 이는 생체내 생체이용률을 제한할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 이러한 분해에 저항성이 5' 포스페이트의 유사체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 바이닐포스포네이트 또는 말로닐 포스포네이트 또는 이들의 조합이다. 소정의 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 가닥의 3' 말단은 천연 5'-포스페이트기의 정전기적 및 입체 특성을 모방하는 화학적 모이어티("포스페이트 모방체")에 부착된다.

[0164] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 당의 4'-탄소 위치에 포스페이트 유사체("4'-포스페이트 유사체"로 지칭됨)를 갖는다. 예를 들어, 국제 공개 제WO 2018/045317호 참조. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단 뉴클레오타이드에 4'-포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸기의 산소 원자가 당 모이어티에(예를 들어, 이의 4'-탄소에) 결합된 옥시메틸포스포네이트 또는 이의 유사체이다. 다른 실시형태에서, 4'-포스페이트 유사체는 티오메틸기의 황 원자 또는 아미노 메틸기의 질소 원자가 당 모이어티의 4'-탄소에 결합된 티오메틸포스포네이트 또는 아미노메틸포스포네이트 또는 이의 유사체이다. 소정의 실시형태에서, 4'-포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트이다. 일부 실시형태에서, 옥시메틸포스포네이트는 화학식 $-O-CH_2-PO(OH)_2$ 또는 $-O-CH_2-PO(OR)_2$ 로 표시되며, 여기서 R은 독립적으로 H, CH₃, 알킬기, CH₂CH₂CN, CH₂OCOC(CH₃)₃, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃ 또는 보호기로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 알킬기는 CH₂CH₃이다. 보다 전형적으로, R은 독립적으로 H, CH₃ 또는 CH₂CH₃로부터 선택된다.

c. 변형된 뉴클레오사이드내 연결

[0166] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오사이드간 연결을 포함한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 변형 또는 치환은 적어도 약 1개(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 5개)의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 생성한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나는 약 1개 내지 약 10개(예를 들어, 1개 내지 10개, 2개 내지 8개, 4개 내지 6개, 3개 내지 10개, 5개 내지 10개, 1개 내지 5개, 1개 내지 3개 또는 1개 내지 2개)의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다.

[0167] 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로다이티오에이트 연결, 포스포로티오에이트 연결, 포스포트라이에스터

연결, 티오알킬포스포네이트 연결, 티오알킬포스포트라이에스터 연결, 포스포라미다이트 연결, 포스포네이트 연결 또는 보라노포스페이트 연결일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0168] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 1번 및 2번 위치, 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치, 안티센스 가닥의 2번 및 3번 위치, 안티센스 가닥의 3번 및 4번 위치, 안티센스 가닥의 20번 및 21번 위치 및 안티센스 가닥의 위치 21번 및 22번 위치 중 하나 이상 사이에 포스포로티오에이트 연결을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 1번 및 2번 위치, 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치, 안티센스 가닥의 2번 및 3번 위치, 안티센스 가닥의 20번 및 21번 위치 및 안티센스 가닥의 21번 및 22번 위치 각각의 사이에 포스포로티오에이트 연결을 갖는다.

d. 염기 변형

[0169] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 핵염기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기(본 명세서에서 염기 유사체로도 지칭됨)는 뉴클레오타이드 당 모이어티의 1' 위치에 연결된다. 소정의 실시형태에서, 변형된 핵염기는 질소성 염기이다. 소정의 실시형태에서, 변형된 핵염기는 질소 원자를 포함하지 않는다. 예를 들어, 미국 공개 제2008/0274462호 참조. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 보편적인 염기를 포함한다. 그러나, 소정의 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 핵염기를 포함하지 않는다(비염기성).

[0170] 일부 실시형태에서, 보편적인 염기는 변형된 뉴클레오타이드에서 뉴클레오타이드 당 모이어티의 1' 위치 또는 뉴클레오타이드 당 모이어티 치환에서 동등한 위치에 위치한 헤테로고리형 모이어티이며, 이중체에 존재할 때 이중체의 구조를 실질적으로 변경하지 않고 염기의 하나 이상의 유형에 대해 반대쪽에 위치할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 핵산에 완전히 상보적인 참조 단일-가닥 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)과 비교할 때, 보편적인 염기를 포함하는 단일-가닥 핵산은 상보적인 핵산으로 형성된 이중체보다 낮은 T_m 을 갖는 표적 핵산과 이중체를 형성한다. 그러나, 일부 실시형태에서, 보편적인 염기가 염기로 대체되어 단일 미스매치를 생성하는 참조 단일-가닥 핵산과 비교할 때, 보편적인 염기를 포함하는 단일-가닥 핵산은 미스매치된 염기를 포함하는 핵산으로 형성된 이중체보다 더 높은 T_m 을 갖는 표적 핵산과 이중체를 형성한다.

[0171] 보편적인 연결 뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 이노신, 1- β -D-리보퓨라노실-5-나이트로인돌 및/또는 1- β -D-리보퓨라노실-3-나이트로피롤을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다(미국 공개 제2007/0254362호; 문헌[Van Aerschot et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:4363-70; Loakes et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2361-66; 및 Loakes & Brown (1994) NUCLEIC ACIDS RES. 22:4039-43] 참조).

e. 가역적 변형

[0172] 표적 세포에 도달하기 전에 생체내 환경으로부터 올리고뉴클레오타이드를 보호하기 위한 소정의 변형이 이루어질 수 있지만, 올리고뉴클레오타이드가 표적 세포의 세포질에 도달하면 올리고뉴클레오타이드의 효능 또는 활성을 감소시킬 수 있다. 가역적 변형은 분자가 세포 외부의 바람직한 특성을 유지하도록 이루어질 수 있으며, 이는 이후에 세포의 세포질 환경에 들어갈 때 제거된다. 가역적 변형은, 예를 들어, 세포내 효소의 작용에 의해 또는 세포 내부의 화학적 조건에 의해(예를 들어, 세포내 글루타티온에 의한 환원을 통해) 제거될 수 있다.

[0173] 일부 실시형태에서, 가역적으로 변형된 뉴클레오타이드는 글루타티온-민감성 모이어티를 포함한다. 전형적으로, 핵산 분자는 뉴클레오타이드간 다이포스페이트 연결에 의해 생성된 음전하를 차폐하고 세포 흡수 및 뉴클레이스 저항성을 개선하기 위해 고리형 이황화 모이어티로 화학적으로 변형되었다. 미국 공개 제2011/0294869호, 국제 공개 제WO 2014/088920호 및 제WO 2015/188197호 및 문헌[Meade et al. (2014) NAT. BIOTECHNOL. 32:1256-63] 참조. 뉴클레오타이드간 다이포스페이트 연결의 이러한 가역적 변형은 세포질(예를 들어 글루타티온)의 환원 환경에 의해 세포내에서 절단되도록 설계되었다. 이전의 예는 세포 내에서 절단 가능한 것으로 보고된 중화 포스포트라이에스터 변형을 포함한다(문헌[Dellinger et al. (2003) J. AM. CHEM. SOC. 125:940-50] 참조).

[0174] 일부 실시형태에서, 이러한 가역적 변형은 올리고뉴클레오타이드가 뉴클레이스 및 다른 가혹한 환경 조건(예를 들어, pH)에 노출될 생체내 투여(예를 들어, 혈액 및/또는 세포의 리보솜/엔도솜 구획을 통한 이동) 동안 보호를 허용한다. 글루타티온의 수준이 세포의 공간과 비교하여 더 높은 세포의 세포질로 방출되면, 변형은 역전되어 절단된 올리고뉴클레오타이드가 생성된다. 가역적인 글루타티온-민감성 모이어티를 사용하면, 비가역적 화학적 변형을 사용할 수 있는 옵션과 비교할 때 관심 올리고뉴클레오타이드에 입체적으로 더 큰 화학 그룹을 도입

할 수 있다. 이는 이러한 더 큰 화학 그룹이 세포질에서 제거될 것이기 때문에, 세포의 세포질 내부에 있는 올리고뉴클레오타이드의 생물학적 활성을 방해하지 않아야 한다. 그 결과, 이러한 더 큰 화학 그룹은 뉴클레이스 저항성, 친유성, 전하, 열 안정성, 특이성 및 감소된 면역원성과 같은 다양한 이점을 뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드에 부여하도록 조작될 수 있다. 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티의 구조는 이의 방출 동역학을 변경하도록 조작될 수 있다.

[0177] 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 뉴클레오타이드의 당에 부착된다. 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 변형된 뉴클레오타이드의 당의 2'-탄소에 부착된다. 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 특히 변형된 뉴클레오타이드가 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단 뉴클레오타이드인 경우 당의 5'-탄소에 위치한다. 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 특히 변형된 뉴클레오타이드가 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단 뉴클레오타이드인 경우 당의 3'-탄소에 위치한다. 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 셀폰일기를 포함한다. 예를 들어, 2016년 8월 23일자로 출원된 "*Compositions Comprising Reversibly Modified Oligonucleotides and Uses Thereof*"라는 명칭의 미국 특허 출원 제62/378,635호 참조.

[0178] vi. 표적화 리간드

[0179] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드를 하나 이상의 세포 또는 하나 이상의 기관으로 표적화하는 것이 바람직하다. 이러한 전략은 다른 기관에서 바람직하지 않은 효과를 피하거나 또는 올리고뉴클레오타이드로부터 이익을 얻지 못할 세포, 조직 또는 기관에 대한 올리고뉴클레오타이드의 과도한 손실을 피하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 조직, 세포 또는 기관으로의 표적화 및/또는 전달을 용이하게 하기 위해(예를 들어, 간으로의 올리고뉴클레오타이드의 전달을 용이하게 하기 위해) 변형된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 간의 간세포로의 올리고뉴클레오타이드의 전달을 용이하게 하기 위해 변형된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 표적화 리간드(들)에 접합된 적어도 하나의 뉴클레오타이드(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 뉴클레오타이드)를 포함한다.

[0180] 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 웨타이드, 폴리웨타이드, 단백질 또는 단백질의 일부(예를 들어, 항체 또는 항체 단편) 또는 지질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 암타마이다. 예를 들어, 표적화 리간드는 종양 맥관구조 또는 신경교종 세포를 표적화하는 데 사용되는 RGD 웨타이드, 종양 맥관구조 또는 기공(stoma)을 표적으로 하는 CREKA 웨타이드, CNS 맥관구조에서 발현되는 트랜스페린 수용체를 표적으로 하는 트랜스페린, 락토페린 또는 암타마 또는 신경교종 세포 상의 EGFR을 표적으로 하는 항-EGFR 항체일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 표적화 리간드는 하나 이상의 GaINAc 모이어티이다.

[0181] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)의 뉴클레오타이드는 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드는 각각 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 표적화 리간드는 칫솔모와 유사하고 올리고뉴클레오타이드는 칫솔과 유사하도록 센스 또는 안티센스 가닥의 말단에서 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드에 접합된다(예를 들어, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 말단 또는 3' 말단 상의 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드 오버행 또는 연장부에 접합된다). 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 5' 말단 또는 3' 말단에 스템-루프를 포함할 수 있고, 스템 루프의 1개, 2개, 3개 또는 4개의 뉴클레오타이드는 표적화 리간드에 개별적으로 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공되는 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 센스 가닥의 3' 말단에 스템-루프를 포함하되, 스템-루프의 루프는 트라이루프 또는 테트라루프를 포함하고, 각각 트라이루프 또는 테트라루프를 포함하는 3개 또는 4개의 뉴클레오타이드는 표적화 리간드에 개별적으로 접합된다.

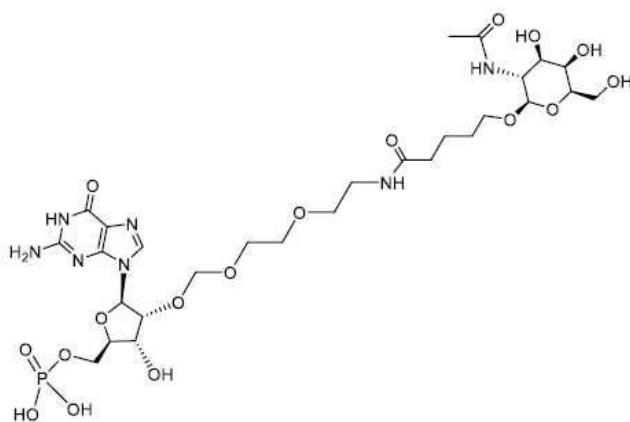
[0182] GaINAc는 ASGPR에 대해 고친화성 리간드이며, 주로 간세포의 동양혈관 표면에서 발현되고 말단 갈락토스 또는 GaINAc 잔기(아시알로당단백질)를 포함하는 순환하는 당단백질을 결합시키고, 내재화하고 후속 제거하는 데 중요한 역할을 한다. 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드에 대한 GaINAc 모이어티의 접합(간접적 또는 직접적)은 이러한 올리고뉴클레오타이드를 세포에서 발현되는 ASGPR로 표적화하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나 이상의 GaINAc 모이어티에 접합되어, GaINAc 모이어티는 올리고뉴클레오타이드를 인간 간 세포(예를 들어, 인간 간세포)에서 발현되는 ASGPR로 표적화한다. 일부 실시형태에서, GaINAc 모이어티는 올리고뉴클레오타이드를 간으로 표적화한다.

[0183] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드는 1가 GaINAc에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 1가 GaINAc에 직접적으로 또는 간접적으로

접합된다(즉, 2개, 3개 또는 4개의 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고, 전형적으로 3개 또는 4개의 1가 GalNAc 모이어티에 접합된다). 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 2가 GalNAc, 3가 GalNAc 또는 4가 GalNAc 모이어티에 접합된다.

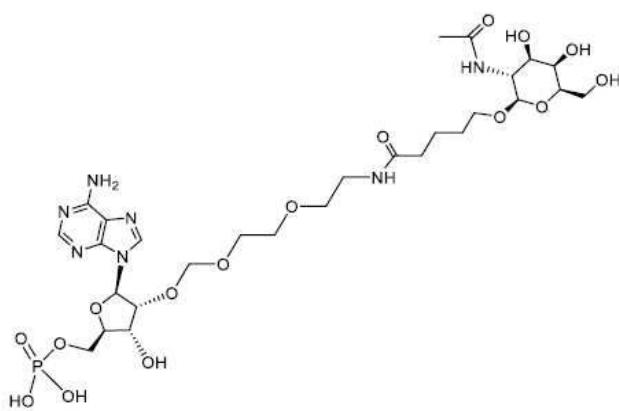
[0184] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)의 뉴클레오타이드가 각각 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시형태에서, 테트라루프의 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드가 각각 별도의 GalNAc에 접합된다. 일부 실시형태에서, 트라이루프의 1개 내지 3개의 뉴클레오타이드가 각각 별도의 GalNAc에 접합된다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 GalNAc 모이어티가 첫솔모와 유사하고 올리고뉴클레오타이드가 첫솔과 유사하도록 센스 또는 안티센스 가닥의 말단에서 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드에 접합된다(예를 들어, 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 말단 또는 3' 말단 상의 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드 오버행 또는 연장부에 접합된다). 일부 실시형태에서, GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 뉴클레오타이드에 접합된다. 예를 들어, 4개의 GalNAc 모이어티가 각 GalNAc 모이어티가 1개의 뉴클레오타이드에 접합된 센스 가닥의 테트라루프에서 뉴클레오타이드에 접합될 수 있다.

[0185] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 하기 도시된 바와 같이 [ademG-GalNAc] 또는 2'-아미노다이에톡시메탄올-구아닌-GalNAc로 지칭되는 구아닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:



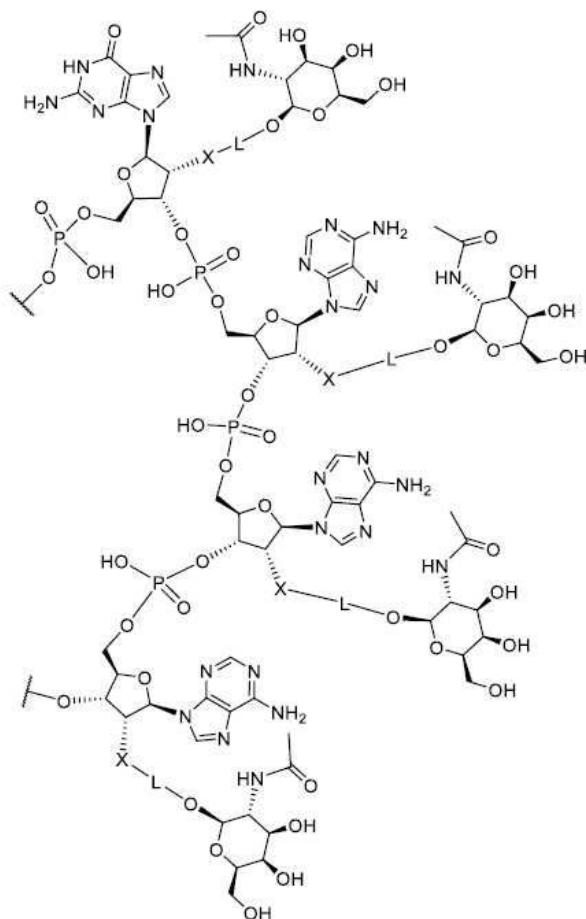
[0186]

[0187] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 하기 도시된 바와 같이 [ademA-GalNAc] 또는 2'-아미노다이에톡시메탄올-아데닌-GalNAc로 지칭되는 아데닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:



[0188]

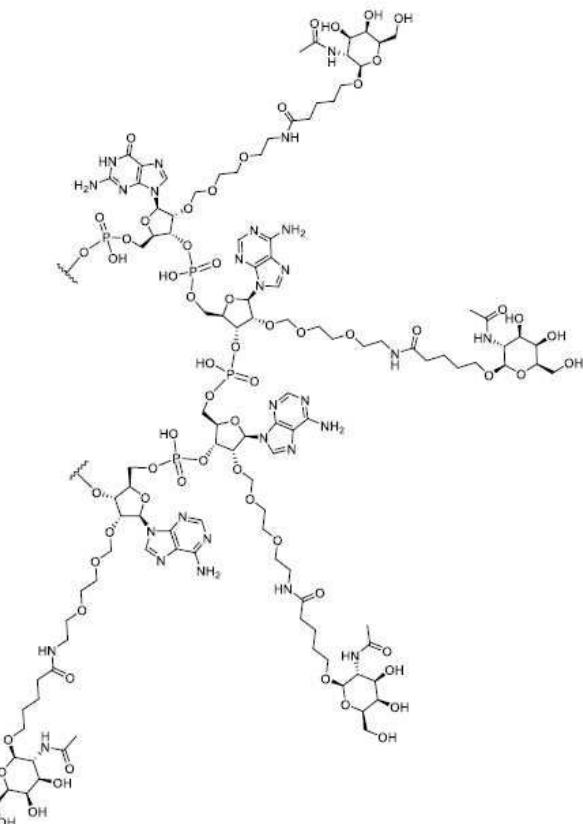
[0189] 뉴클레오타이드 서열 GAAA(L = 링커, X = 해테로원자) 스템 부착 지점을 5'에서 3'로 포함하는 루프에 대해 이러한 접합의 예를 아래에 나타내었다. 이러한 루프는, 예를 들어, 표 5에 열거되고 도 3에 도시된 바와 같이 센스 가닥의 27번 내지 30번 위치에 존재할 수 있다. 화학식에서, \nearrow 는 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착 지점을 설명하는 데 사용된다.



[0190]

[0191]

적절한 방법 또는 화학(예를 들어, 클릭 화학)이 표적화 리간드를 뉴클레오타이드에 연결하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 클릭 링커를 사용하여 뉴클레오타이드에 접합된다. 일부 실시형태에서, 아세탈계 링커가 표적화 리간드를 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 접합시키는 데 사용된다. 아세탈계 링커는, 예를 들어, 국제 공개 제WO 2016/100401호에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 불안정한 링커이다. 그러나, 다른 실시형태에서, 링커는 안정적이다. GaINAc 모이어티가 아세탈 링커를 사용하여 루프의 뉴클레오타이드에 부착된 뉴클레오타이드 GAAA를 5'에서 3'로 포함하는 루프에 대한 예가 아래에 나타나 있다. 이러한 루프는, 예를 들어, 표 3 또는 표 4에 열거되어 있고 도 10에 도시되어 있는 바와 같은 센스 가닥 중 어느 하나의 27번 내지 30번 위치에 존재할 수 있다. 화학식에서, X 는 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착 지점이다.



[0192]

언급한 바와 같이, 다양한 적절한 방법 또는 화학 합성 기법(예를 들어, 클릭 화학)이 표적화 리간드를 뉴클레오타이드에 연결하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 클릭 링커를 사용하여 뉴클레오타이드에 접합된다. 일부 실시형태에서, 아세탈계 링커는 표적화 리간드를 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 접합시키는 데 사용된다. 아세탈계 링커는, 예를 들어, 국제 공개 제 WO 2016/100401호에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 불안정한 링커이다. 그러나, 다른 실시형태에서, 링커는 안정적인 링커이다.

[0194]

일부 실시형태에서, 표적화 리간드(예를 들어, GalNAc 모이어티)와 ds 올리고뉴클레오타이드 사이에 이중체 연장부(예를 들어, 최대 3bp, 4bp, 5bp 또는 6bp 길이)가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 거기에 접합된 GalNAc를 갖지 않는다.

[0195]

III. 제형

[0196]

올리고뉴클레오타이드의 사용을 용이하게 하기 위해 다양한 제형이 개발되었다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 분해를 최소화하거나, 전달 및/또는 흡수를 용이하게 하거나 또는 제형 내의 올리고뉴클레오타이드에 또 다른 유익한 특성을 제공하는 제형을 사용하여 대상체 또는 세포 환경으로 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 인산 완충 식염수 용액과 같은 완충 용액, 리포솜, 미셀 구조 및 캡시드에서 제형화된다.

[0197]

양이온성 지질을 갖는 올리고뉴클레오타이드의 제형은 올리고뉴클레오타이드의 세포로의 형질감염을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 양이온성 지질, 예컨대, 리포펙틴, 양이온성 글리세롤 유도체 및 다가양이온성 분자(예를 들어, 폴리라이신)이 사용될 수 있다. 적합한 지질은 Oligofectamine, Lipofectamine(라이프 테크놀로지스(Life Technologies)), NC388(리보자임 파마슈티칼스, 인크.(Ribozyme Pharmaceuticals, Inc.), 콜로라도주 볼더 소재) 또는 FuGene 6(로슈(Roche))를 포함하며, 이들 모두 제조업체의 지침서에 따라 사용될 수 있다.

[0198]

따라서, 일부 실시형태에서, 제형은 지질 나노입자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 부형제는 리포솜, 지질, 지질 복합체, 마이크로스피어, 마이크로입자, 나노스피어 또는 나노입자를 포함하거나, 또는 그렇지 않으면 이를 필요로 하는 대상체의 세포, 조직, 기관 또는 신체에 투여하기 위해 제형화될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013] 참조).

- [0199] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 제형은 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 부형제는 조성물에 활성 성분의 개선된 안정성, 개선된 흡수, 개선된 가용성 및/또는 치료적 향상을 부여한다. 일부 실시형태에서, 부형제는 완충제(예를 들어, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트, Tris 염기 또는 소듐 하이드록사이드) 또는 비히클(예를 들어, 완충 용액, 광유, 다이메틸 셀록사이드 또는 미네랄 오일)이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 저장 수명을 연장하기 위해 동결건조된 다음 사용(예를 들어, 대상체에게 투여) 전 용액으로 만들어진다. 따라서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나를 포함하는 조성물 내의 부형제는 동결건조보호제(예를 들어, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리바이닐파롤리돈) 또는 봉괴 온도 조절제(예를 들어, 텍스트란, Ficoll™ 또는 젤라틴)일 수 있다.
- [0200] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 의도된 투여 경로에 적합하게 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구(예를 들어, 정맥내, 근육내, 복강내, 피내, 피하), 경구(예를 들어, 흡입), 경피(예를 들어, 국소), 경점막 및 직장 투여를 포함한다.
- [0201] 주사용으로 적합한 약제학적 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리학적 식염수, 정균수, Cremophor EL™(巴斯夫(BASF), 뉴저지주 파시페니 소재) 또는 인산 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 소듐 클로라이드를 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 위에 열거된 성분 중 하나 또는 이들의 조합과 함께 선택된 용제에 필요한 양의 올리고뉴클레오타이드를 혼입시킨 다음 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다.
- [0202] 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 0.1% 이상의 치료제를 포함할 수 있지만, 활성 성분(들)의 백분율은 총 조성물의 중량 또는 부피의 약 1% 내지 약 80% 이상일 수 있다. 용해도, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 유통 기간뿐만 아니라 다른 약리학적 고려사항과 같은 인자는 이러한 약제학적 제형을 제조하는 기술 분야의 당업자에 의해 상정될 것이며, 따라서 다양한 투여량 및 치료 양생법이 바람직할 수 있다.
- [0203] 몇몇 실시형태가 임의의 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드의 간-표적화된 전달에 관한 것이지만, 다른 조직의 표적화도 또한 상정된다.
- [0204] IV. 사용 방법
- [0205] i. 세포에서 LPA 발현의 감소
- [0206] 본 개시내용은 LPA 발현을 감소시킬 목적으로 유효량의 임의의 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 또는 전달하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, LPA 발현의 감소는 세포에서 LPA mRNA, apo(a) 단백질 또는 apo(a) 활성의 양 또는 수준의 감소를 측정함으로써 감소된다. 방법은 본 명세서에 기재된 단계를 포함할 수 있고, 이들은 반드시 그런 것은 아니지만 기술된 순서대로 수행될 수 있다. 그러나, 다른 서열도 또한 생각할 수 있다. 더욱이, 개별 또는 여러 단계는 병렬로 그리고/또는 시간적으로 중첩되고/되거나 개별적으로 또는 다중 반복 단계로 수행될 수 있다. 또한, 방법은 추가적인, 명시되지 않은 단계를 포함할 수 있다.
- [0207] 본 명세서의 방법은 임의의 적절한 세포 유형에 유용하다. 일부 실시형태에서, 세포는 mRNA를 발현하는 임의의 세포(예를 들어, 간세포, 대식세포, 단핵구-유래 세포, 전립선 암세포, 뇌 세포, 내분비 조직, 골수, 림프절, 폐, 담낭, 간, 십이지장, 소장, 췌장, 신장, 위장관, 방광, 지방 및 연조직 및 피부)이다. 일부 실시형태에서, 세포는 대상체로부터 얻은 1차 세포이다. 일부 실시형태에서, 1차 세포는 세포가 천연 표현형 특성을 실질적으로 유지하는 제한된 수의 계대를 거쳤다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드가 전달되는 세포는 생체외 또는 시험관내이다(즉, 배양 중인 세포 또는 세포가 상주하는 유기체로 전달될 수 있다).
- [0208] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 용액의 주입, 올리고뉴클레오타이드가 들어있는 유전자 총, 세포 또는 세포 집단을 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 용액에 노출시키는 것 또는 올리고뉴클레오타이드의 존재하에 세포막의 전기천공을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 핵산 전달 방법을 사용하여 세포 또는 세포 집단에 전달된다. 올리고뉴클레오타이드를 세포로 전달하기 위해 당업계에 공지된 다른 방법, 예컨대, 지질-매개성 담체 수송, 화학적-매개성 수송 및 양이온성 리포솜 형질감염, 예컨대, 칼슘 포스페이트 등이 사용될 수 있다.

[0209]

일부 실시형태에서, *LPA* 발현의 감소는 *LPA* 발현과 관련된 세포 또는 세포 집단의 하나 이상의 분자, 특성 또는 특징을 평가하는 검정 또는 기법(예를 들어, *LPA* 발현 바이오마커 사용) 또는 세포 또는 세포 집단에서 *LPA* 발현을 직접적으로 나타내는 분자(예를 들어, *LPA* mRNA 또는 apo(a) 단백질)를 평가하는 검정 또는 기법에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드가 *LPA* 발현을 감소시키는 정도는 올리고뉴클레오타이드와 접촉한 세포 또는 세포 집단에서의 *LPA* 발현을 대조군 세포 또는 세포 집단(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드와 접촉하지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드와 접촉한 세포 또는 세포 집단)과 비교함으로써 평가된다. 일부 실시형태에서, 대조군 세포 또는 세포 집단에서 *LPA* 발현의 대조군 양 또는 수준은 검정 또는 기법이 수행되는 모든 경우에서 대조군 양 또는 수준이 측정될 필요가 없도록 미리 결정된다. 미리 결정된 수준 또는 값은 다양한 형태를 취할 수 있다. 일부 실시형태에서, 미리 결정된 수준 또는 값은 중앙값 또는 평균과 같은 단일 컷-오프 값일 수 있다.

[0210]

일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 또는 전달하는 것은 *LPA* 발현을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현의 감소는 올리고뉴클레오타이드와 접촉하지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드와 접촉한 세포 또는 세포 집단에서 *LPA* 발현의 대조군 양 또는 수준에 상대적이다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현의 감소는 *LPA* 발현의 대조군 양 또는 수준에 비해 약 1% 이하, 약 5% 이하, 약 10% 이하, 약 15% 이하, 약 20% 이하, 약 25% 이하, 약 30% 이하, 약 35% 이하, 약 40% 이하, 약 45% 이하, 약 50% 이하, 약 55% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하 또는 약 90% 이하이다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현의 대조군 양 또는 수준은 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드와 접촉하지 않은 세포 또는 세포 집단에서 *LPA* mRNA 및/또는 apo(a) 단백질의 양 또는 수준이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 방법에 따른 세포 또는 세포 집단에 대한 올리고뉴클레오타이드의 전달 효과는 임의의 한정된 기간 또는 시간(예를 들어, 분, 시간, 일, 주, 개월) 후에 평가된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, *LPA* 발현은 올리고뉴클레오타이드를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 또는 전달한 후 적어도 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 18시간, 약 24시간; 또는 적어도 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 35일, 약 42일, 약 49일, 약 56일, 약 63일, 약 70일, 약 77일 또는 약 84일 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현은 적어도 올리고뉴클레오타이드를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 또는 전달한 후 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다.

[0211]

일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 세포에서 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 가닥(예를 들어, 이의 센스 및 안티센스 가닥)을 발현하도록 조작된 이식 유전자의 형태로 전달된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 임의의 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드를 발현하도록 조작된 이식 유전자를 사용하여 전달된다. 이식 유전자는 바이러스 벡터(예를 들어, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 백시니아 바이러스, 폭스바이러스, 아데노-관련 바이러스 또는 단순포진 바이러스) 또는 비바이러스 벡터(예를 들어, 플라스미드 또는 합성 mRNA)를 사용하여 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이식 유전자는 대상체에게 직접 주입될 수 있다.

[0212]

ii. 의학적 용도

[0213]

본 개시내용은 또한 *LPA* 발현을 감소시키는 것으로부터 이익을 얻을 대상체(예를 들어, *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 인간)를 치료하는 데 사용하기 위한 또는 사용하기에 적합한 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 *LPA*의 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 또는 사용하기 위해 적합화된 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 본 개시내용은 또한 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약제 또는 약제학적 조성물의 제조에 사용하기 위한 또는 사용하기에 적합한 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 사용하기 위한 또는 사용하기에 적합한 올리고뉴클레오타이드는 표적 *LPA* mRNA를 표적화하고, (예를 들어, RNAi 경로를 통해) *LPA* 발현을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 사용하기 위한 또는 사용하기에 적합한 올리고뉴클레오타이드는 *LPA* mRNA를 표적화하고, *LPA* mRNA, apo(a) 단백질 및/또는 apo(a) 활성의 양 또는 수준을 감소시킨다.

[0214]

또한, 본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)로 치료하기 위해 *LPA* 발현과 관련되거나 또는 이에 소인이 있는(predisposed) 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체가 선택된다. 일부 실시형태에서, 방법은 *LPA* 발현과 관련되거나 또는 이에 소인이 있는 질환, 장애 또는 병태에 대한 *LPA* mRNA, apo(a) 단백질, 지단백(a) 또는 이들의 조합과 같으나 이로 제한되지 않는 마커(예를 들어, 바이오마커)를 갖거나 개체를 선택하는 단계를 포함한다. 마찬가지로 그리고 아래 기술되는 바와

같이, 본 개시내용에 의해 제공된 방법의 일부 실시형태는 *LPA* 발현 마커(예를 들어, 지단백(a))에 대한 기준선 값을 측정하거나 또는 얻은 다음, 이러한 얻은 값을 하나 이상의 다른 기준선 값 또는 치료의 효과를 평가하기 위해 대상체에게 올리고뉴클레오타이드를 투여한 후 얻은 값과 비교하는 것과 같은 단계를 포함한다.

[0215] iii. 치료 방법

본 개시내용은 또한 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 또는 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 것으로 의심되는 대상체를 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드로 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 발병 또는 진행을 치료하거나 또는 약화시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에서 하나 이상의 치료적 이익을 달성하기 위한 방법을 제공한다. 본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 치료학적 유효량의 임의의 하나 이상의 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 투여함으로써 치료된다. 일부 실시형태에서, 치료는 *LPA* 발현을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료적으로 치료된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 예방적으로 치료된다.

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 *LPA* 발현이 대상체에서 감소되어 대상체를 치료하도록 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, *LPA* mRNA의 양 또는 수준이 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, apo(a) 단백질의 양 또는 수준이 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, 지단백(a)의 양 또는 수준이 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, apo(a) 활성의 양 또는 수준이 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, 트라이글리세리드(TG)(예를 들어, 하나 이상의 TG(들) 또는 총 TG)의 양 또는 수준이 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, 콜레스테롤(예를 들어, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및/또는 HDL 콜레스테롤)의 양 또는 수준이 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, 저밀도 지단백(LDL) 콜레스테롤의 양 또는 수준이 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, 0xPL의 양 또는 활성이 대상체에서 감소되거나 또는 변경된다. 일부 실시형태에서, LDL-C의 양 또는 활성이 대상체에서 감소되거나 또는 변경된다. 일부 실시형태에서, 다음의 임의의 조합이 대상체에서 감소되거나 또는 변경된다: *LPA* 발현, *LPA* mRNA의 양 또는 수준, apo(a) 단백질의 양 또는 수준, apo(a) 활성의 양 또는 수준, TG의 양 또는 수준, 콜레스테롤의 양 또는 수준, 0xPL의 양 또는 활성, LDL-C의 양 또는 활성 및/또는 apoB-100의 양 또는 활성.

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 *LPA* 발현이 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 투여 전 *LPA* 발현과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소되도록 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현은 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여 받지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제를 투여받은 대상체(예를 들어, 참조 또는 대조군 대상체)에서 *LPA* 발현과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소된다.

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 *LPA* mRNA의 양 또는 수준이 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 투여 전 *LPA* mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소되도록 *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에 투여된다. 일부 실시형태에서, *LPA* mRNA의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여받지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제를 투여받은 대상체(예를 들어, 참조 또는 대조군 대상체)에서 *LPA* mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소된다.

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 apo(a) 단백질의 양 또는 수준이 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 투여 전 apo(a) 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%,

약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소되도록 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, apo(a) 단백질의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여받지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제를 투여받은 대상체(예를 들어, 참조 또는 대조군 대상체)에서 apo(a) 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소된다.

[0221]

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 apo(a) 활성의 양 또는 수준이 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 투여 전 apo(a) 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소되도록 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, apo(a) 활성의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여받지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제를 투여받은 대상체(예를 들어, 참조 또는 대조군 대상체)에서 apo(a) 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소된다.

[0222]

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 지단백(a)의 양 또는 수준이 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 투여 전 지단백(a)의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소되도록 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 지단백(a)의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여받지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제를 투여받은 대상체(예를 들어, 참조 또는 대조군 대상체)에서 지단백(a)의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소된다.

[0223]

지단백(a) 수준은 0.1 mg/dl 미만 내지 200 mg/dl 초과 범위의 혈장 수준을 갖는 인간 성인에서 광범위하게 분포하며, 따라서 개인 간에 최대 3자릿수의 차이를 나타낸다(Schmidt et al., (2016) J Lipid Res. 57(8):1339-1359). 미국과 캐나다에서 30 mg/dl 미만의 지단백(a) 수준은 최적으로 간주된다(Anderson et al., (2016) Can J Cardiol 32:1263-82). 유럽 죽상동맥경화증 학회(European Atherosclerosis Society: EAS)는 50 mg/dl 미만을 최적으로 제안하였으며, 60 mg/dl 초과의 지단백(a) 수준은 독일과 영국에서 성분채집술의 상환을 위한 컷오프로서 사용된다(Tsimikas (2017) J Am Coll Cardiol. 69(6):692-711). 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드로 치료되는 대상체는 약 30 mg/dl 이상의 지단백(a)의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드로 치료되는 대상체는 30 mg/dl 초과의 지단백(a)의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드로 치료되는 대상체는 약 50 mg/dl 이상의 지단백(a)의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드로 치료되는 대상체는 약 60 mg/dl 이상의 지단백(a)의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드로 치료되는 대상체는 30 mg/dl 내지 300 mg/dl 범위의 지단백(a)의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다.

[0224]

일반적으로, 인간 환자에 대한 정상적인 또는 바람직한 TG 범위는 혈액 중 150 mg/dl 미만이며, 100 미만이 이상적인 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 150mg/dl 이상의 TG의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 150 mg/dl 내지 199 mg/dl 범위의 TG의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 높은 TG 수준의 경계선으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 200 mg/dl 내지 499 mg/dl 범위의 TG의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 높은 TG 수준으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 500mg/dl 또는 그 이상(즉, 500 mg/dl 이상) 범위의 TG의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 매우 높은 TG 수준으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 150 mg/dl 이상, 200 mg/dl 이상 또는 500 mg/dl 이상인 TG의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나

또는 치료되는 환자는 200 mg/dl 내지 499 mg/dl 또는 500mg/dl 이상의 TG의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 200 mg/dl 이상인 TG의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다.

[0225]

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 콜레스테롤(예를 들어, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및/또는 HDL 콜레스테롤)의 양 또는 수준이 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 투여 전 콜레스테롤의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소되도록 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 콜레스테롤의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여받지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제를 투여받은 대상체(예를 들어, 참조 또는 대조군 대상체)에서 콜레스테롤의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소된다.

[0226]

일반적으로, 성인 인간 환자에 대한 정상적인 또는 바람직한 콜레스테롤 범위(총 콜레스테롤)는 혈액 중 200 mg/dl이다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 200mg/dl 이상의 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 200 mg/dl 내지 239 mg/dl 범위의 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 높은 콜레스테롤 수준의 경계선으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 240mg/dl 및 그 이상(즉, 240 mg/dl 이상)의 범위의 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 높은 콜레스테롤 수준으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 200 mg/dl 내지 239 mg/dl 또는 240mg/dl 이상의 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 200 mg/dl 이상 또는 240 mg/dl 이상인 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다.

[0227]

본 명세서의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준이 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물의 투여 전 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소되도록 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여받지 않거나 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제를 투여받은 대상체(예를 들어, 참조 또는 대조군 대상체)에서 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 이상 감소된다.

[0228]

일반적으로, 성인 인간 환자에 대한 정상적인 또는 바람직한 LDL 콜레스테롤 범위는 혈액 중 100 mg/dl 미만이다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 100mg/dl 이상의 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 100 mg/dl 내지 129 mg/dl 범위의 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 최적 이상으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 130 mg/dl 내지 159 mg/dl 범위의 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 높은 수준의 경계선으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 160 mg/dl 내지 189 mg/dl 범위의 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 높은 LDL 콜레스테롤 수준으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 190 mg/dl 및 그 이상(즉, 190 mg/dl 이상) 범위의 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정되며, 이는 매우 높은 LDL 콜레스테롤 수준으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 100 mg/dl 이상, 130 mg/dl 이상, 160 mg/dl 또는 190 mg/dl 이상, 바람직하게는 160 mg/dl 이상 또는 190 mg/dl 이상인 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료를 위해 선택되거나 또는 치료되는 환자는 100 mg/dl 내지 129 mg/dl, 130 mg/dl 내지 159 mg/dl, 160 mg/dl 내지 189 mg/dl 또는 190 mg/dl 이상의 LDL 콜레스테롤의 양 또는 수준을 갖는 것으로 확인 또는 결정된다.

[0229]

대상체 또는 대상체로부터의 샘플에서 LPA 발현, LPA mRNA의 양 또는 수준, apo(a) 단백질의 양 또는 수준, apo(a) 활성의 양 또는 수준, 지단백(a)의 양 또는 수준 및/또는 OxPL, LDL-C, apoB-100, TG 및/또는 LDL 콜레

스테롤의 양 또는 수준을 결정하는 데 적합한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 또한, 본 명세서에 제시된 실시예는 *LPA* 발현을 결정하기 위한 예시적인 방법을 예시한다.

[0230] 일부 실시형태에서, *LPA* 발현, *LPA* mRNA, apo(a) 단백질, apo(a) 활성, OxPL, LDL-C, apoB-100, TG, LDL 콜레스테롤 또는 임의의 이들의 조합의 양 또는 수준은 세포(예를 들어, 간세포), 세포 집단 또는 그룹(예를 들어, 오르가노이드), 기관(예를 들어, 간), 혈액 또는 이의 분획(예를 들어, 혈장), 조직(예를 들어, 간 조직), 샘플(예를 들어, 간 생검 샘플) 또는 대상체로부터 얻거나 또는 단리된 임의의 다른 생물학적 물질에서 감소된다. 일부 실시형태에서, *LPA* 발현, *LPA* mRNA, apo(a) 단백질, apo(a) 활성, OxPL, LDL-C, apoB-100, TG, LDL 콜레스테롤 또는 임의의 이들의 조합의 양 또는 수준은 대상체로부터 얻거나 또는 단리된 하나 이상의 세포 유형(예를 들어, 간세포 및 하나 이상의 다른 세포 유형(들)), 하나 이상의 세포 그룹, 하나 이상의 기관(예를 들어, 간 및 하나 이상의 다른 기관(들)), 하나 이상의 혈액 분획(예를 들어, 혈장 및 하나 이상의 다른 혈액 분획(들)), 하나 이상의 조직 유형(예를 들어, 간 조직 및 하나 이상의 다른 조직 유형(들)), 하나 이상의 샘플 유형(예를 들어, 간 생검 샘플 및 하나 이상의 다른 생검 샘플 유형(들))에서 감소된다.

[0231] *LPA* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 예는 버거씨병, 말초 동맥 질환, 관상 동맥 질환, 대사 증후군, 급성 관상동맥 증후군, 대동맥 판막 협착증, 대동맥 판막 역류, 대동맥 박리, 망막 동맥 폐색, 뇌혈관 질환, 장간막 혀혈, 상장간막 동맥 폐색, 신동맥 협착증, 안정/불안정 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 이형접합 또는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 고아포베타지단백혈증, 뇌혈관 죽상동맥경화증, 뇌혈관 질환 및 정맥 혈전증 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0232] 높은 특이성으로 인해, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 간)의 표적 유전자의 mRNA를 특이적으로 표적화한다. 질환의 예방에 있어서, 표적 유전자는 질환의 개시 또는 유지에 필요하거나 또는 질환에 걸릴 위험이 더 높은 것과 관련된 것으로 확인된 것일 수 있다. 질환의 치료에 있어서, 올리고뉴클레오타이드는 질환을 매개하거나 또는 매개하는 역할을 하는 세포 또는 조직과 접촉할 수 있다. 예를 들어, *LPA* 발현과 관련된 장애 또는 병태와 관련된 야생형(즉, 천연) 또는 돌연변이된 유전자의 전부 또는 일부와 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드는 간세포 또는 다른 간 세포와 같은 관심 세포 또는 조직 유형과 접촉하거나 또는 이에 도입될 수 있다.

[0233] 일부 실시형태에서, 표적 유전자는 인간과 같은 임의의 포유동물로부터의 표적 유전자일 수 있다. 임의의 유전자는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 침묵될 수 있다.

[0234] 본 명세서에 기재된 방법은 전형적으로 치료학적 유효량, 즉, 바람직한 치료 결과를 생성할 수 있는 양의 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 치료적으로 허용 가능한 양은 질환 또는 장애를 치료적으로 치료할 수 있는 양일 수 있다. 임의의 하나의 대상체에 대한 적절한 투여량은 대상체의 크기, 체표면적, 연령, 투여될 특정 조성물, 조성물 내 활성 성분(들), 투여 시간 및 경로, 일반적인 건강 및 동시에 투여될 다른 약물을 포함하는 소정의 요인에 따라 달라질 것이다.

[0235] 일부 실시형태에서, 대상체에게 본 명세서의 조성물 중 어느 하나가 장내로(예를 들어, 경구로, 위 영양관에 의해, 십이지장 영양관에 의해, 위절개술을 통해 또는 직장으로), 비경구로(예를 들어, 피하 주사, 정맥내 주사 또는 주입, 동맥내 주사 또는 주입, 골내 주입, 근육내 주사, 뇌내 주사, 경막내), 국소로(예를 들어, 경피, 흡입, 점안액 또는 점막을 통해) 또는 표적 기관으로의 직접 주사(예를 들어, 대상체의 간)에 의해 투여된다. 전형적으로, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 정맥내로 또는 피하로 투여된다.

[0236] 비제한적인 예로서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 분기별로(3개월마다 1회), 격월로(2개월마다 1회), 매월 또는 매주 투여될 것이다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 매주, 또는 2주 또는 3주 간격으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 올리고뉴클레오타이드는 매일 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 올리고뉴클레오타이드의 1회 이상의 로딩 용약에 이어 올리고뉴클레오타이드의 1회 이상의 유지 용량이 투여된다.

[0237] 일부 실시형태에서, 치료될 대상체는 인간 또는 비인간 영장류 또는 다른 포유동물 대상체이다. 다른 예시적인 대상체는 개 및 고양이와 같은 사육 동물; 말, 소, 돼지, 양, 염소, 닭 등의 가축; 및 마우스, 래트, 기니피그 및 햄스터와 같은 동물을 포함한다.

V. 키트

[0238] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 및 사용 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드, 및 키트 및/또는 이의 임의의 구성요소의

사용 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 적합한 용기에 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드, 하나 이상의 대조군 및 다양한 완충액, 시약, 효소 및 당업계에 잘 알려져 있는 다른 표준 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용기는 적어도 하나의 바이알, 웰, 테스트 튜브, 플라스크, 병, 주사기 또는 올리고뉴클레오타이드가 배치되고 일부 경우에 적합하게 분취되는 다른 용기 수단을 포함한다. 추가적인 구성요소가 제공되는 일부 실시형태에서, 키트는 이 구성요소가 배치되는 추가적인 용기를 포함한다. 키트는 또한 상업적 판매를 위해 염중히 밀봉한(close confinement) 올리고뉴클레오타이드 및 임의의 다른 시약을 담기 위한 수단을 포함할 수 있다. 이러한 용기는 목적하는 바이알이 보관되는 사출 또는 취입 성형 플라스틱 용기를 포함할 수 있다. 용기 및/또는 키트는 사용 지침서 및/또는 경고가 포함된 라벨을 포함할 수 있다.

[0240] 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물 및 이를 필요로 하는 대상체에서 LPA 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하거나 또는 이의 진행을 지연시키기 위한 지침서를 포함한다.

실시예

[0242] 본 개시내용은 하기 실시예에 제시된 특정 실시형태를 참조하여 기술되었지만, 당업자는 본 개시내용의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변화가 이루어질 수 있으며 등가물이 대체될 수 있음을 이해하여야 한다. 또한, 하기 실시예는 예시로서 제공되며 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범위를 제한하려는 의도가 아니다. 또한, 본 개시내용의 목적, 사상 및 범위에 맞게 상황, 물질, 물질의 조성, 과정, 과정의 단계 또는 단계들에 수정이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 수정은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 당업계에 잘 알려진 표준 기법 또는 아래에 구체적으로 기술되는 기법이 이용된다.

실시예 1: 이중 가닥 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 제조

올리고뉴클레오타이드 합성 및 정제

[0245] 앞선 예에서 기술된 ds RNAi 올리고뉴클레오타이드를 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 화학적으로 합성하였다. 일반적으로, ds RNAi 올리고뉴클레오타이드는 19량체 내지 23량체 siRNA에 대해 기술되어 있는 바와 같이 고체상 올리고뉴클레오타이드 합성 방법을 사용하여 합성된다(예를 들어, 문현[Scaringe et al. (1990) NUCLEIC ACIDS RES. 18:5433-41 및 Usman et al. (1987) J. AM. CHEM. SOC. 109:7845-45] 참조; 또한, 미국 특허 제5,804,683호; 제5,831,071호; 제5,998,203호; 제6,008,400호; 제6,111,086호; 제6,117,657호; 제6,353,098호; 제6,362,323호; 제6,437,117호 및 제6,469,158호).

[0246] 개별 RNA 가닥을 합성하고, 표준 방법에 따라 HPLC(인테그레이티드 디엔에이 테크놀로지스(Integrated DNA Technologies); 아이오와주 코랄빌 소재) 정제하였다. 예를 들어, RNA 올리고뉴클레오타이드는 표준 기법을 사용하여 NAP-5 칼럼(아미삼 파마시아 바이오테크(Amersham Pharmacia Biotech); 뉴저지주 피스카타웨이 소재)에서 탈보호되고 탈염된 고체상 포스포라미다이트 화학을 사용하여 합성하였다(Damha & Olgivie (1993) METHODS MOL. BIOL. 20:81-114; Wincott et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2677-84). 올리고머를 15분 단계-선형 구배를 사용하는 Amersham Source 15Q 칼럼(1.0cm×25cm; 아미삼 파마시아 바이오테크)에서 이온-교환 고성능 액체 크로마토그래피(IE-HPLC)를 사용하여 정제하였다. 구배는 90:10 완충액 A:B에서 52:48 완충액 A:B까지 다양하며, 여기서 완충액 A는 100mM Tris(pH 8.5)이고, 완충액 B는 100mM Tris(pH 8.5), 1M NaCl이다. 샘플을 260nm에서 모니터링하고, 전장 올리고뉴클레오타이드 종에 해당하는 피크를 수집하고, 풀링하고, NAP-5 칼럼에서 탈염하고, 동결건조하였다.

[0247] 각 올리고머의 순도를 Beckman PACE 5000(벡크만 쿨터, 인크.(Beckman Coulter, Inc.); 캘리포니아주 풀러턴 소재)에서 모세관 전기영동(capillary electrophoresis: CE)에 의해 결정하였다. CE 모세관은 내경이 100 μ m이며, ssDNA 100R Gel(벡크만-쿨터)을 포함한다. 전형적으로, 약 0.6nmol의 올리고뉴클레오타이드를 모세관에 주입하고, 444 V/cm의 전기장에서 전개하고, 260nm에서 UV 흡광도로 검출하였다. 변성 Tris-보레이트-7M-우레아 전개 완충액은 벡크만-쿨터로부터 구입하였다. 아래 기재된 실험에서 사용하기 위해 CE에 의해 평가된 바와 같이 적어도 90% 순수한 올리고리보뉴클레오타이드를 얻었다. 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 Voyager DE™ Biospectrometry Work Station(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems); 캘리포니아주 포스터 시티 소재)에서 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화 비행 시간(matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight: MALDI-TOF) 질량 분광법에 의해 화합물의 정체를 확인하였다. 모든 올리고머의 상대적인 분자 질량은 종종 예상된 문자 질량의 0.2% 이내에서 얻어진다.

이중체의 제조

[0249] ssRNA 오리고머를 100mM 포타슘 아세테이트, 30mM HEPES(pH 7.5)로 이루어진 이중체 완충액에 (예를 들어, 100 μ M 농도로) 재현탁시켰다. 상보성 센스 및 안티센스 가닥을 동일한 몰량으로 혼합하여, 예를 들어, 50 μ M 이중체의 최종 용액을 생성하였다. 샘플을 RNA 완충액(IDT)에서 5'분 동안 100°C로 가열하고, 사용 전에 실온으로 냉각시켰다. ds RNA 오리고뉴클레오타이드는 -20°C에서 보관하였다. ss RNA 오리고머는 동결건조시키거나 또는 뉴클레이스가 없는 물에 -80°C에서 보관하였다.

[0250] 실시예 2: 시험관내 *LPA* 발현의 RNAi 오리고뉴클레오타이드 저해

[0251] *LPA* mRNA 표적 서열 확인

[0252] *LPA* 발현의 RNAi 오리고뉴클레오타이드 저해제를 확인하기 위해, 컴퓨터-기반 알고리즘을 사용하여 RNAi 경로에 의한 *LPA* 발현의 저해를 검정하기에 적합한 *LPA* mRNA 표적 서열을 컴퓨터로 확인하였다. 알고리즘은 인간 *LPA* mRNA의 적합한 *LPA* 표적 서열에 대한 상보성 영역을 각각 갖는 RNAi 오리고뉴클레오타이드 가이드(안티센스) 가닥 서열(예를 들어, 서열번호 1; 표 1)을 제공한다. 알고리즘에 의해 확인된 일부 가이드 가닥 서열은 또한 원숭이 *LPA* mRNA의 상응하는 *LPA* 표적 서열에 상보적이다(서열번호 2; 표 1). RNAi 오리고뉴클레오타이드(DsiRNA 오리고뉴클레오타이드로 형식화됨)를 생성하였으며(표 2), 각각은 알고리즘에 의해 확인된 *LPA* 표적 서열에 대한 상보성 영역을 갖는 독특한 가이드 가닥을 갖는다. 표 2에 제공된 DsiRNA의 패신저(센스) 가닥은 알고리즘에 의해 확인된 독특한 인간 *LPA* mRNA 표적 서열을 포함한다.

표 1

인간 및 NHP(원숭이) mRNA 의 서열

종	GenBank 참조 서열 #	서열번호
인간 (Hs)	NM_005577.3	1
사이노몰구스 원숭이 (Mf)	XM_015448517.1	2
레서스 원숭이	XM_028847001.1	3

[0253]

표 2

세포에서 평가된 인간 *LPA4* mRNA를 표적으로 하는 DsiRNA 및 대조군

DsiRNA	폐신적 (센스)	서열 번호	가이드 (안티센스)	서열 번호	표적 서열	서열 번호
LPA-125	CUGAGCAAAGCCAUGUGGUAC AGGA	4	UCCUGUACCACAU UUUGCUCAGGU	404	CUGAGCAAAGC CAUGUGGU	804
LPA-128	AGCAAAGCCAUGUGGUCCAAAG AUTG	5	CAAUCUUGGACCACAU GGCUUUGCUCA	405	AGCAAAGCCAU GUGGUCCA	805
LPA-132	AAGCCAUGUGGUCCAGGAUAG CUAC	6	GUAGCUAUCCUGGACC ACAUGGCUUUG	406	AAGCCAUGUGG UCCAGGAU	806
LPA-133	AGCCAUGUGGUCCAGGAUAC UACC	7	GGUAGUAAUCUCCUGGAC CACAUCCGCUU	407	AGCCAUGUGGU CCAGGAU	807
LPA-134	GCCAUGUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	8	UGGUAUCAAUCCUGGA CCACAUCCGCUU	408	GCCAUGUGGU CAGGAU	808
LPA-135	CCAUGUGGUCCAGGAUUGC CCAT	9	AUGGUUGCAAUCCUGG ACCCAUCCGCUU	409	CCAUGUGGUCC AGGAUG	809
LPA-136	CAUGUGGUCCAGGAUUGC CATG	10	CAUGGUAGCAAUCCUG GACCACAUCCG	410	CAUGUGGUCCA GGAU	810
LPA-137	AUGUGGUCCAGGAUUGC AUGG	11	CCAUGGUAGCAAUCC GGACCAUCCG	411	AUGUGGUCCAG GAUUGC	811
LPA-138	UGUGGUCCAGGAUUGC UGGT	12	ACCAUUGUAGCAAUCC UGGACCAUCCG	412	UGUGGUCCAGG AUUGC	812
LPA-160	GGUGAUGGGACAGAGUUA GGCA	13	UGCCUUUGAUAAUCU UCCAUACCAU	413	GGUGAUGGACA GAGUUA	813
LPA-190	UCCACACUGUCACAGGAAAG ACCT	14	AGGUCUUUCCUGUGAC AGUGGUGGAGU	414	UCCACACUGU CACAGGA	814
LPA-191	CCACCACUGUCACAGGAAGAA CCTG	15	CAGGUUCUUCCUGUGA CAGUGGUGGAG	415	CCACCACUGU ACAGGA	815
LPA-197	CUGUCACAGGAAGGACCUGAC AAGC	16	GCUGUGCAGGUCCU CUGUGACAGUG	416	CUGUCACAGGA AGGACCU	816
LPA-205	GGAGGACCUGCCAAGCUUAG UCAT	17	AUGACUAAGCUU GGCUUCCUG	417	GGAGGACCUG CCAAGCU	817
LPA-206	GAAGGACCUGCCAAGCUUGAU CATC	18	GAUGAUCAAGCU AGGUCCUCCU	418	GAAGGACCUG CAAGCU	818
LPA-208	AGGACCUUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	19	UAGAUUACCAAGCU GCAGGUCCU	419	AGGACCU AGCU	819
LPA-209	GGACCUUGCCAAGCUUGGU CUAT	20	AUAGAUAGACCAAGCU GGCAGGUCCU	420	GGACCU GCU	820
LPA-210	GACCUUGCCAAGCUUGGU UATG	21	CAUAGUUGACCAAGCU UGGCAGGUCCU	421	GACCU CUUGGUCA	821
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUGGU AUGA	22	UCAUUAUAGACCAAGC UUGGCAAGGU	422	ACCUGCCAAGC UUGGUCA	822
LPA-212	CCUGCCAAGCUUGGU UGAC	23	GUCAUUAUAGACCAAG CUUGGCAAGGU	423	CCUGCCAAGC UGGUCA	823
LPA-219	AGCUUGGU ACAT	24	AUGUGUUGCU GACCAAGCU	424	AGCUUGGU CUAUGACA	824
LPA-225	GUCAUCU ACAT	25	AUGUUUAU AUAGAUGACCA	425	GUCAUCU CACCAU	825
LPA-258	CACAGAAA UGGC	26	GCCAGU UUUCUGUGGU	426	CACAGAAA ACCCAAU	826
LPA-261	AGAAAAC CUTG	27	CAAGCU UAGUUUUCUGU	427	AGAAAAC CAAUGCU	827
LPA-263	AAAACU UGAT	28	AUCAU GGUAGUUUU	428	AAAACU AAUGCUGG	828
LPA-269	ACCCAAA UGAA	29	UUCAU CAUUGGGUAG	429	ACCCAAA GGCUUGAU	829

LPA -270	CCCAAAUGCUGGCUUGAUCAU GAAC	30	GUUCAUGAUCAAGCCA GCAUUUUGGUA	430	CCCAAAUGCUG GCUUGAUC	830
LPA -291	GAACUACUGCAGGAUCCAAA UGCT	31	AGCAUUUUGAUUCCUG CAGUAGUUCAU	431	GAACUACUGCA GGAUCCA	831
LPA -295	UACUGCAGGAAUCCAGAUGAU GUGG	32	CCACAUCAUCUGGAU CCUGCAGUAGU	432	UACUGCAGGAA UCCAGAUG	832
LPA -296	ACUGCAGGAAUCCAGAUGCAG UGGC	33	GCCACUGCAUCUGGAU UCCUGCAGUAG	433	ACUGCAGGAAU CCAGAUGC	833
LPA -298	UGCAGGAAUCCAGAUGCUGAG GCAG	34	CUGCCUCAGCAUCUGG AUUCCUGCAGU	434	UGCAGGAAUCC AGAUGCUG	834
LPA -355	AGGUGGGAGUACUGCAACCAG ACGC	35	GCGUCUGGUUGCGAUA CUCCCACCUA	435	AGGUGGGAGUA CUGCAACC	835
LPA -380	AAUGCUCAGACGCAGAAGGAA CUGC	36	GCAGGUUCCUUCUGCGU CUGAGCAUUGC	436	AAUGCUCAGAC GCAGAAGG	836
LPA -417	GACUGUUACCCCGGUUCCAAG CCTA	37	UAGGCUUGGAAACCGGG GUACACUGG	437	GACUGUUACCC CGGUUCCA	837
LPA -418	ACUGUUACCCCGGUUCCAAC CUAG	38	CUAGGUUUGGAACCGG GGUAAACAGUC	438	ACUGUUACCCC GGUUCCA	838
LPA -419	CUGUACCCCGGUUCCAAGAC UAGA	39	UCUAGCUUUGGAACCG GGGUAAACAGU	439	CUGUACCCCG GUUCCAAG	839
LPA -420	UGUUAACCCCGGUUCCAAGCAU AGAG	40	CUCUAUUGCUGGAACC GGGGUAAACAGU	440	UGUUAACCCCGG UUCCAAGC	840
LPA -421	GUUACCCCGGUUCCAAGCAA GAGG	41	CCUCUUGGCUUGGAAC CGGGGUAAACAG	441	GUUACCCCGGU UCCAAGCC	841
LPA -422	UUACCCCGGUUCCAAGCCUAG AGGC	42	GCCUCUAGGCUUGGAA CGGGGUAAACA	442	UUACCCCGGU CCAAGCCU	842
LPA -423	UACCCCGGUUCCAAGCCUAAA GGCT	43	AGCCUUUAGGCUUGGA ACCGGGGUAAAC	443	UACCCCGGUUC CAAGCCUA	843
LPA -492	GUGCUACCAUGGUAAUGGAAA GAGT	44	ACUCUUUCAUUACCA UGGUAGCACUC	444	GUGCUACCAUG GUAAUGGA	844
LPA -493	UGCUACCAUGGUAAUGGACAG AGTT	45	AACUCUGUCCAUUACC AUGGUAGCACU	445	UGCUACCAUGG UAAUGGAC	845
LPA -494	GCUACCAUGGUAAUGGACAAA GUTA	46	UAACUUUUGGUCCAUAC CAUGGUAGCAC	446	GCUACCAUGGU AAUGGACA	846
LPA -495	CUACCAUGGUAAUGGACAGAG UUAT	47	AUAACUCUGUCCAUUA CCAUGGUAGCA	447	CUACCAUGGU AUGGACAG	847
LPA -496	UACCAUGGUAAUGGACAGARU UATC	48	GAUAAUUCUGUCCAU ACCAUGGUAGC	448	UACCAUGGUAA UGGACAGA	848
LPA -497	ACCAUGGUAAUGGACAGAGAU AUCG	49	CGAUAUCUCUGUCCAU UACCAUGGUAG	449	ACCAUGGUAAU GGACAGAG	849
LPA -498	CCAUGGUAAUGGACAGAGUAA UCGA	50	UCGAUUAUCUCUGUCC UUACCAUGGU	450	CCAUGGUAAUG GACAGAGU	850
LPA -499	CAUGGUAAUGGACAGAGUUAA CGAG	51	CUCGAUUAACUCUGUCC AUUACCAUGGU	451	CAUGGUAAUGG ACAGAGUU	851
LPA -500	AUGGUAAUGGACAGAGUUAAAC GAGG	52	CCUCGUUAACUCUGUC CAAUACCAUGG	452	AUGGUAAUGGAA CAGAGUUA	852
LPA -501	UGGUAAUGGACAGAGUUUAAG AGGC	53	GCCUCUUAACUCUGU CCAUUACCAUG	453	UGGUAAUGGAC AGAGUUAU	853
LPA -502	GGUAAUGGACAGAGUUUAAC GGCA	54	UGCCUUGUAAACUCUG UCCAUUACCAU	454	GGUAAUGGACA GAGUUAUC	854
LPA -503	GUAAUGGACAGAGUUUAUCGAG GCAC	55	GUGCCUCUGAUACUCU GUCCAUUACCA	455	GUAAUGGACAG AGUUUAUC	855
LPA -523	GGCACAUACUCCACCACUGAC ACAG	56	CUGUGUCAGUGGGUGGA GUAGUGUCUC	456	GGCACAUACUC CACCACUG	856
LPA -563	CUUGGUCAUCUAUGACACCAC ACTC	57	GAGUGUGUGUCAUAG AUGACCAAGCU	457	CUUGGUCAUCU AUGACACC	857
LPA -567	GUCAUCUAUGACACCACAC GCAT	58	AUGCGUGUGUGGUGUC AUAGAUGACCA	458	GUCAUCUAUGA CACCACAC	858

[0255]

LPA -568	UCAUCUAUGACACCACACUAG CAT	59	UAUGCUAGUGUGGUGU CAUAGAUGACC	459	UCAUCUAUGAC ACCACACU	859
LPA -569	CAUCUAUGACACCACACUAC AUAG	60	CUAUGUGAGUGUGGUG UCAUAGAUGAC	460	CAUCUAUGACA CCACACUC	860
LPA -1208	GCACAUACUCCACCACUGUAA CUGG	61	CCAGUUACAGUGGUGG AGUAUGUGCCU	461	GCACAUACUCC ACCACUGU	861
LPA -2715	AGCCCCUUAUUGUUUAUACGAG GGAT	62	AUCCCCUCGUUAUACAA UAAGGGGCUGC	462	AGCCCCUUAUU GUUAUACG	862
LPA -2716	GCCCCUUAUUGUUUAUACGARG GATC	63	GAUCCUUCGUUAUACAA AUAGGGGCUG	463	GCCCCUUAUUG UUUAUACGA	863
LPA -2827	CCAAGCCUAGAGGCUCUUAU GAAC	64	GUUCAUAAGGAGCCUC UAGGCUUGGAA	464	CCAAGCCUAGA GGCUCCUU	864
LPA -2837	AGGCUCUUCUGAACAGCAC CAAC	65	GUUGGUGCUCUUGUUCAG AAGGAGCCUCU	465	AGGCUCUUCU GAACAAGC	865
LPA -2900	AUGGACAGAGUUUAUCAAGGAA CAT	66	UAUGUUCUUCUUGAUAC UCUGUCCAUUU	466	AUGGACAGAGU UAUCAAGG	866
LPA -2901	UGGACAGAGUUUAUCAAGGCAC AUAC	67	GUAUUGGCCUUGUAAA CUCUGUCCAUU	467	UGGACAGAGUU AUCAAGGC	867
LPA -2902	GGACAGAGUUUAUCAAGGCAAA UACT	68	AGUAUUUGCCUUGUA ACUCUGUCCAU	468	GGACAGAGUUA UCAAGGCA	868
LPA -2903	GACAGAGUUUAUCAAGGCACAU ACTT	69	AAAGUAUGUGCCUUGAU AACUCUGUCCA	469	GACAGAGUUAU CAAGGCAC	869
LPA -2904	ACAGAGUUUAUCAAGGCACAAA CUTC	70	GAAGUUUGUGCCUUGA UAACUCUGUCC	470	ACAGAGUUUAUC AAGGCACAA	870
LPA -2905	CAGAGUUUAUCAAGGCACAUAC UUCA	71	UGAAGUAUGUGCCUUG AUAACUCUGUC	471	CAGAGUUUAUCA AGGCACAU	871
LPA -3004	UACCCAAAUGCUGGCUUGAAC AAGA	72	UCUUGGUUCAAGCCAGC AUUUGGGUAGU	472	UACCCAAAUGC UGGCUUGA	872
LPA -3007	CCAAAUGCUGGCUUGAUCAARG AACT	73	AGUUCUUGAUCAAGCC AGCAUUUGGGU	473	CCAAAUGCUGG CUUGAUCA	873
LPA -3023	UCAAGAACUACUGCGAAAC CAGA	74	UCUGGUUUUCGGCAGU AGUUCUUGAU	474	UCAAGAACUAC UGCCGAAA	874
LPA -3024	CAAGAACUACUGCGAAAUAC AGAT	75	AUCUGUAAUUCGGCAG UAGUUCUUGAU	475	CAAGAACUACU GCCGAAAU	875
LPA -3025	AAGAACUACUGCGAAAUCAA GATC	76	GAUCUUGAUUUCGGCA GUAGUUUCUGA	476	AAGAACUACUG CGGAAAU	876
LPA -3027	GAACUACUGCGAAAUCCAAA UCCT	77	AGGAUUUGGAUUUCGG CAGUAGUUCUU	477	GAACUACUGCC GAAAUCCA	877
LPA -3030	CUACUGCGAAAUCCAGAUAC UGTG	78	CACAGUAUCUGGAAU CGGCAGUAGU	478	CUACUGCGAA AUCCAGAU	878

[0256]

LPA - 3051	UGUGGCAGCCCCUUGGUGUAA UACA	79	UGUAUUACACCAAGGG GCUGCCACAGG	479	UGUGGCAGCCC CUUGGUGU	879
LPA - 3052	GUGGCAGCCCCUUGGUGUUAU ACAA	80	UUGUAUAACACCAAGG GGCUGCCACAG	480	GUGGCAGCCCC UUGGUGUU	880
LPA - 3053	UGGCAGCCCCUUGGUGUAAA CAAC	81	GUUGUUUAACACCAAG GGGCUGCCACA	481	UGGCAGCCCCU UGGUGUUA	881
LPA - 3054	GGCAGCCCCUUGGUGUUAUAC AACAA	82	UGUUGUUAACACCAA GGGGCUGCCAC	482	GGCAGCCCCUU GGUGUUAU	882
LPA - 3055	GCAGCCCCUUGGUGUUAAA ACAG	83	CUGUUUUUAACACCA AGGGGCUGCCA	483	GCAGCCCCUUG GUGUUAUA	883
LPA - 3056	CAGCCCCUUGGUGUUAUACAA CAGA	84	UCUGUUGUUAACACCC AAGGGGCUGCC	484	CAGCCCCUUGG UGUUUAUC	884
LPA - 3057	AGCCCCUUGGUGUUUAACAA AGAT	85	AUCUGUUGUUAACAC CAAGGGGCUGC	485	AGCCCCUUGGU GUUAUACA	885
LPA - 3058	GCCCCUUGGUGUUUAACAAA GATC	86	GAUCUUUUGUUAACA CCAAGGGGCUG	486	GCCCCUUGGUG UUUAUACA	886
LPA - 3059	CCCCUUGGUGUUUAACACAG AUCC	87	GGAUUCUGUUGUUAAC ACCAAGGGGCU	487	CCCCUUGGUGU UAUACAAC	887
LPA - 3092	GGUGGGAGUACUGCAACC CACG	88	CGUGUUAGGUUGCAG ACUCCCACCU	488	GGUGGGAGUAC UGCAACCU	888
LPA - 3093	GUGGGAGUACUGCAACCUGAC ACGA	89	UCGUGUCAGGUUGCAG UACUCCCACCU	489	GUGGGAGUACU GCAACCU	889
LPA - 3096	GGAGUACUGCAACCUGACAAG AUGC	90	GCAUCUUGUCAGGUUG CAGUACUCCCA	490	GGAGUACUGCA ACCUGACA	890
LPA - 3097	GAGUACUGCAACCUGACACAA UGCT	91	AGCAUUGUGUCAGGUU GCAGUACUCC	491	GAGUACUGCAA CCUGACAC	891
LPA - 3099	GUACUGCAACCUGACACGAAG CUCA	92	UGAGCUUCUGUGUCAGG UGCAGUACUC	492	GUACUGCAACC UGACACGA	892
LPA - 3100	UACUGCAACCUGACACGAUAC UCAG	93	CUGAGUAUCGUGUCAG GUUGCAGUACU	493	UACUGCAACCU GACACGAU	893
LPA - 3101	ACUGCAACCUGACACGAUGAU CAGA	94	UCUGAUCAUCGUGUCA GGUUGCAGUAC	494	ACUGCAACCUG ACACGAUG	894
LPA - 3102	CUGCAACCUGACACGAUGC AGAT	95	AUCUGUGCAUCGUGUC AGGUUGCAGUA	495	CUGCAACCUGA CACGAUGC	895
LPA - 3103	UGCAACCUGACACGAUGCUAA GATG	96	CAUCUUAGCAUCGUGU CAGGUUGCAGU	496	UGCAACCUGAC ACGAUGCU	896
LPA - 3105	CAACCUGACACGAUGCUAAA UGCA	97	UGCAUUUGAGCAUCGU GUCAGGUUGCA	497	CAACCUGACAC GAUGCUCA	897

[0257]

LPA - 3107	ACCUGACACGAUGCUAGAAG CAGA	98	UCUGCUUCUGAGCAUC GUGUCAGGUUG	498	ACCUGACACGA UGCUCAGA	898
LPA - 3108	CCUGACACGAUGCUAGAUAC AGAA	99	UUCUGUAUCUGAGCAU CGUGUCAGGUU	499	CCUGACACGAU GCUCAGAU	899
LPA - 3109	CUGACACGAUGCUAGAUGAA GAAT	100	AUUCUUCAUCUGAGCA UCGUGUCAGGU	500	CUGACACGAUG CUCAGAUG	900
LPA - 3110	UGACACGAUGCUAGAUGCAG AATG	101	CAUUCUGCAUCUGAGC AUCGUGUCAGG	501	UGACACGAUGC UCAGAUGC	901
LPA - 3111	GACACGAUGCUAGAUGCAAA AUGG	102	CCAUUUUGCAUCUGAG CAUCGUGUCAG	502	GACACGAUGCU CAGAUGCA	902
LPA - 3112	ACACGAUGCUAGAUGCAGAA UGGA	103	UCCAUUCUGCAUCUGA GCAUCGUGUCA	503	ACACGAUGCUC AGAUGCAG	903
LPA - 3113	CACGAUGCUAGAUGCAGAAU GGAC	104	GUCCAUUCUGCAUCUG AGCAUCGUGUC	504	CACGAUGCUA GAUGCAGA	904
LPA - 3229	UGCUACUACCAUUAUGGACAG AGTT	105	AACUCUGUCCAUAAUG GUAGUAGCAGU	505	UGCUACUACCA UUUAGGAC	905
LPA - 3230	GCUACUACCAUUAUGGACAAA GUTA	106	UACUUUGGUCCAUAAU GGUAGUAGCAG	506	GCUACUACCAU UAUAGGACA	906
LPA - 3231	CUACUACCAUUAUGGACAGAG UUAC	107	GUUACUCUGUCCAUAA UGGUAGUAGCA	507	CUACUACCAUU AUGGACAG	907
LPA - 3232	UACUACCAUUAUGGACAGAAU UACC	108	GGUAAUUCUGUCCAU AUGGUAGUAGC	508	UACUACCAUUA UGGACAGA	908
LPA - 3233	ACUACCAUUAUGGACAGAGAU ACCG	109	CGGUAAUCUCUGUCCAU AAUGGUAGUAG	509	ACUACCAUUAU GGACAGAG	909
LPA - 3234	CUACCAUUAUGGACAGAGUAA CCGA	110	UCGGGUUACUCUGUCCA UAAUGGUAGUA	510	CUACCAUUAUG GACAGAGU	910
LPA - 3235	UACCAUUAUGGACAGAGUUAC CGAG	111	CUCGGUAAUCUCUGUCC AAUAAUGGUAGU	511	UACCAUUAUGG ACAGAGUU	911
LPA - 3236	ACCAUUAUGGACAGAGUUAC GAGG	112	CCUCGUUAACUCUGUC CAUAAUGGUAG	512	ACCAUUAUGGA CAGAGUU	912
LPA - 3257	GAGGCACAUACUCCACCACAG UCAC	113	GUGACUGUGGUGGAGU AUGUGCCUCGG	513	GAGGCACAUAC UCCACCAC	913
LPA - 3267	CUCCACCAUGUCACAGGAAG AACT	114	AGUUCUUCCUGUGACA GUGGUGGAGUA	514	CUCCACCAUG UCACAGGA	914
LPA - 3280	ACAGGAAGAACUUGCCAAGAU UGGT	115	ACCAAUCUUGGCAAGU UCUUCUGUGA	515	ACAGGAAGAAC UUGCCAAG	915
LPA - 3281	CAGGAAGAACUUGCCAAGCAU GGTC	116	GACCAUGCUUGGCAAG UUCUUCUGUG	516	CAGGAAGAACU UGCCAAGC	916

[0258]

LPA - 3282	AGGAAGAACUUGCCAAGCUAG GUCA	117	UGACCUAGCUUGGCCAA GUUCUUCUGU	517	AGGAAGAACUU GCCAAGCU	917
LPA - 3283	GGAGAACUUGCCAAGCUAG UCAT	118	AUGACUAAGCUUGGC AGUUCUUCUG	518	GGAGAACUUG CCAAGCUU	918
LPA - 3284	GAAGAACUUGCCAAGCUUGAU CATC	119	GAUGAUCAAGCUUGGC AAGUUCUUCU	519	GAAGAACUUGC CAAGCUUG	919
LPA - 3285	AAGAACUUGCCAAGCUUGGAC AUCT	120	AGAUGUCCAAGCUUGG CAAGUUCUUC	520	AAGAACUUGCC AAGCUUGG	920
LPA - 3286	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	121	UAGAUUACCAAGCUUG GCAAGUUCUUC	521	AGAACUUGCCA AGCUUGGU	921
LPA - 3287	GAACUUGCCAAGCUUGGUCAU CUAT	122	AUAGAUGACCAAGCUU GGCAAGUUCU	522	GAACUUGCCAA GCUUGGU	922
LPA - 3288	AACUUGCCAAGCUUGGUCAAC UATG	123	CAUAGUUGACCAAGCU UGGCAAGUUC	523	AACUUGCCAAG CUUGGUCA	923
LPA - 3289	ACUUGCCAAGCUUGGUCAUAU AUGA	124	UCAUUAUAGACCAAGC UUGGCAAGUUC	524	ACUUGCCAAGC UUGGUCAU	924
LPA - 3290	CUUGCCAAGCUUGGUCAUC UGAC	125	GUCAUUGAUGACCAAG CUUGGUCAAGU	525	CUUGCCAAGCU UGGUCAUC	925
LPA - 3291	UUGCCAAGCUUGGUCAUC GACA	126	UGUCAUUGAUGACCA GCUUGGUCAAGU	526	UUGCCAAGCUU GGUCAUCU	926
LPA - 3292	UGCCAAGCUUGGUCAUC ACAC	127	GUGUCUUAGAUGACCA AGCUUGGUCAAG	527	UGCCAAGCUUG GUCAUCUA	927
LPA - 3298	GCUUGGUCAUC CACC	128	GGUGUUGUGUCAUAGA UGACCAAGCUU	528	GCUUGGUCAUC UAUGACAC	928
LPA - 3300	UUGGUCAUC CCAG	129	CUGGUUUGGUGUCAUA GAUGACCAAGC	529	UUGGUCAUC UGACACCA	929
LPA - 3301	UGGUCAUC CAGC	130	GCUGGUGUGGUGUCAU AGAUGACCAAG	530	UGGUCAUC GACACCA	930
LPA - 3303	GUCAUC GCAT	131	AUGCUUGUGUGGUG AUAGAUGACCA	531	GUCAUC CACACAC	931
LPA - 3305	CAUC AUAG	132	CUAUGUUGGUGGUG UCAUAGAUGAC	532	CAUC CCACACCA	932
LPA - 3306	AUC UAGT	133	ACUAUUUCUGGUGGUG GUCAUAGAUGA	533	AUC CACACCA	933
LPA - 3308	CUAUGAC GUCG	134	CGACUUUCUGGUGGUG GUGUCAUAGAU	534	CUAUGAC CACACCA	934
LPA - 3329	GUOGGAC CAAA	135	UUUGGUUAGUUUUCUG GGGUCCGACUA	535	GUOGGAC GAAACUA	935

[0259]

LPA - 3330	UCGGACCCAGAAAACUACAC AAAT	136	AUUUGUGUAGUUUUUCU GGGGGUCCGACU	536	UCGGACCCAG AAAACUAC	936
LPA - 3340	GAAAACUACCCAAAUGCUGAC CUGA	137	UCAGGUCAAGCAUUUGG GUAGUUUUCUG	537	GAAAACUACCC AAAUGCUG	937
LPA - 3391	GCUGAGAUUCGCCUUGGUAU UACA	138	UGUAAAUCCAAGGGCG AAUCUCAGCAU	538	GCUGAGAUUCG CCUUGGU	938
LPA - 3392	CUGAGAUUCGCCUUGGUAU ACAC	139	GUGUAUCACCAAGGGC GAAUCUCAGCA	539	CUGAGAUUCGC CCUUGGU	939
LPA - 3394	GAGAUUCGCCUUGGUUAC ACCA	140	UGGUGUAACACCAAGG GCGAAUCUCAG	540	GAGAUUCGCC UUGGUU	940
LPA - 3395	AGAUUCGCCUUGGUUACACAA CCAT	141	AUGGUUUAACACCAAG GGCGAAUCUCA	541	AGAUUCGCCU UGGUU	941
LPA - 3398	UUCGCCUUGGUUACACAA UGGA	142	UCCAUUGUGUAACACC AAGGGCGAAC	542	UUCGCCUUGG UGGUUACAC	942
LPA - 3404	CUUGGUGUUACACCAUGGAAC CCAG	143	CUGGGGUUCAUGGUGU AACACCAAGGG	543	CUUGGUGUUAC ACCAUGGA	943
LPA - 3405	UUGGGUGUUACACCAUGGAUAC CAGT	144	ACUGGUUAUCCAUUGGUG UAACACCAAGG	544	UUGGGUGUUAC CCAUGGAU	944
LPA - 3406	UGGUGUUACACCAUGGAUCAC AGTG	145	CACUGUGAUCCAUUGGU GUACACCAAG	545	UGGUGUUACAC CAUGGAUC	945
LPA - 3407	GGUGUUACACCAUGGAUCCAA GUGT	146	ACACUUGGAUCCAUUGG UGUAACACCAA	546	GGUGUUACACC AUGGAUCC	946
LPA - 3409	UGUUACACCAUGGAUCCAAU GUCA	147	UGACAUUGGAUCCAU GGUGUAACACC	547	UGUUACACCAU GGAUCCCA	947
LPA - 3472	GAAUCAAGUGUCCUUGCAAAU CUCA	148	UGAGAUUUGCAAGGAC ACUUGAUUCUG	548	GAAUCAAGUGU CCUUGCAA	948
LPA - 3473	AAUCAAGUGUCCUUGCAACAC UCAC	149	GUGAGUGUUGCAAGGA CACUUGAUUCU	549	AAUCAAGUGUC CUUGCAAC	949
LPA - 3474	AUCAAGUGUCCUUGCAACUAU CACG	150	CGUGAUAGUUGCAAGG ACACUUGAUUC	550	AUCAAGUGUCC UUGCAACU	950
LPA - 3584	AUGGACAGAGUUUUCGAGGAU CATT	151	AAUGAUCCUCGAUAA UCUGUCCAUCA	551	AUGGACAGAGU UAUCGAGG	951
LPA - 3585	UGGACAGAGUUUUCGAGGCAC AUTC	152	GAAUGUGCCUCGAUAA CUCUGUCCAUCA	552	UGGACAGAGUU AUCGAGGC	952
LPA - 3655	ACACCACACUGGCAUCAGAAG ACAA	153	UUGUCUUCUGAUGCCA GUGUGGUGUCA	553	ACACCACACUG GCAUCAGA	953
LPA - 3747	UUGGUGUUACCAUGGAUAC CAAT	154	AUUGGUUAUCCAUUGGU UAACACCAAGG	554	UUGGUGUUUA CCAUGGAU	954

[0260]

LPA - 3748	UGGUGUUUAUACCAUGGAUCAC - AATG	155	CAUUGUGAUCCAUUGGU AUAACACCAAAG	555	UGGUGUUUAAC CAUGGAUC	955
LPA - 3749	GGUGUUUAUACCAUGGAUCCAA - AUGT	156	ACAUUUGGAUCCAUUGG UUAACACCAA	556	GGUGUUUAACC AUGGAUCC	956
LPA - 3750	GUGUUUAUACCAUGGAUCCAA - UGTC	157	GACAUUUGGAUCCAU GUUAACACCA	557	GUGUUUAACCA UGGAUCC	957
LPA - 3773	UCAGAUGGGAGUACUGCAAAC - UGAC	158	GUCAGUUUGCAGUACU CCCAUCUGACA	558	UCAGAUGGGAG UACUGCAA	958
LPA - 3776	GAUGGGAGUACUGCAACCUAA - CACA	159	UGUGUUAGGUUGCAGU ACUCCCAUCUG	559	GAUGGGAGUAC UGCAACCU	959
LPA - 3777	AUGGGAGUACUGCAACCUGAC - ACAA	160	UUGUGUCAGGUUGCAG UACUCCCAUCU	560	AUGGGAGUACU GCAACCUG	960
LPA - 3778	UGGGAGUACUGCAACCUAAA - CAAT	161	AUUGUUUCAGGUUGCA GUACUCCCAUC	561	UGGGAGUACUG CAACUGA	961
LPA - 3779	GGGAGUACUGCAACCUGACAC - AATG	162	CAUUGUGUCAGGUUGC AGUACUCCCAU	562	GGGAGUACUGC AACUGAC	962
LPA - 3840	GGCUGUUUCUGAACAGCAAC - AACG	163	CGUUGUUGCUUGUCA GAAACAGCCGU	563	GGCUGUUUCUG AACAGCA	963
LPA - 3844	GUUUCUGAACAGCACCAAAG - GAGC	164	GCUCCUUUGGUGCUUG UUCAGAAACAG	564	GUUUCUGAAC AGCACCAA	964
LPA - 3927	CUCCACCACUGUUACAGGAAG - GACA	165	UGUCCUUCCUGUAACA GUGGUGGAGAA	565	CUCCACCACUG UUACAGGA	965
LPA - 3928	UCCACCACUGUUACAGGAAG - ACAT	166	AUGUCUUUCCUGUAAC AGUGGUGGAGA	566	UCCACCACUG UACAGGAA	966
LPA - 3929	CCACCACUGUUACAGGAAGAA - CATG	167	CAUGUUUUCCUGUA CAGUGGUGGAG	567	CCACCACUGUU ACAGGAAG	967
LPA - 3972	GACACCACACUGGCAUCAGAG - AACC	168	GGUUCUCUGAUGCCAG UGUGGUGUCAU	568	GACACCACACU GGCAUCAG	968
LPA - 3973	ACACCACACUGGCAUCAGAAA - ACCA	169	UGGUUUUCUGAUGCCA GUGUGGUGUCA	569	ACACCACACUG GCAUCAGA	969
LPA - 3999	AGAAUACUACCCAAAUGGUAG - CCTG	170	CAGGCUACCAUUUGGG UAGUAUUCUGU	570	AGAAUACUACC CAAUGGU	970
LPA - 4000	GAAUACUACCCAAAUGGUGAC - CUGA	171	UCAGGUACCAUUUGG GUAGUAUUCUG	571	GAAUACUACCC AAAUGGUG	971
LPA - 4001	AAUACUACCCAAAUGGUGAC - UGAC	172	GUCAGUCCACCAUUUG GGUAGUAUUCU	572	AAUACUACCA AAUGGUGG	972
LPA - 4185	UCCUUCUGARGAACGACCAAC - UGAA	173	UUCAGUUGGUGCUUCU UCAGAAGGAAG	573	UCCUUCUGAAG AAGCACCA	973

[0261]

LPA - 4186	CCUUCUGAAGAACCAAAU GAAA	174	UUUCAUUUUGGUGCUUC UUCAGAAGGAA	574	CCUUCUGAAGA AGCACCAA	974
LPA - 4187	CUUCUGAAGAACCAACAG AAAA	175	UUUUCUGUUGGUGCUU CUUCAGAAGGA	575	CUUCUGAAGAA GCACCAAAC	975
LPA - 4188	UUCUGAAGAACCAACUAA AAAC	176	GUUUUUAGUUGGUGCU UCUUCAAGG	576	UUCUGAAGAAG CACCAACU	976
LPA - 4189	UCUGAAGAACCAACUGAA AACA	177	UGUUUUUCAGUUGGUGC UUCUUCAGAAG	577	UCUGAAGAAC ACCAACUG	977
LPA - 4190	CUGAAGAACCAACUGAAA ACAG	178	CUGUUUUACAGUUGGUG CUUCUUCAGAA	578	CUGAAGAAC CCAACUGA	978
LPA - 4191	UGAAGAACCAACUGAAAA CAGC	179	GCUGUUUUUCAGUUGGU GCUUCUUCAGA	579	UGAAGAAC CACUGAA	979
LPA - 4192	GAAGAACCAACUGAAAAAC AGCA	180	UGCUGUUUUUCAGUUGG UGCUUCUUCAG	580	GAAGAAC AACUGAAA	980
LPA - 4193	AAGAACCAACUGAAAAAA GCAC	181	GUGCUUUUUUCAGUUG GUGCUUCUUCAGA	581	AAGAAC ACUGAAA	981
LPA - 4194	AGAACCAACUGAAAAACAG CACT	182	AGUGCUGUUUUUCAGU GGUGCUUCUUCAG	582	AGAAC CACCAA	982
LPA - 4195	GAAGCACCAACUGAAAAAAC ACTG	183	CAGUGUUGUUUUUCAGU UGGUGCUUCUUCAG	583	GAAGCAC CAAC	983
LPA - 4196	AAGCACCAACUGAAAAACAGAA CUGG	184	CCAGUUUCGUUUUCAG UUGGUGCUUCUUCAG	584	AAGCAC CAAC	984
LPA - 4239	AGGUGAUGGACAGAGUUUAAG AGGC	185	GCCUCUAAUACUCUGU CCAUCACCUCG	585	AGGUGAUGGAC AGAGUUAU	985
LPA - 4269	CUCCACCACUAUCACAGGAAG AACA	186	UGUUCUUCUGUGUA UGGGUGGAGAG	586	CUCCACCACUA UCACAGGA	986
LPA - 4270	UCCACCACUAUCACAGGAAAA ACAT	187	AUGUUUUUCUGUGAU AGUGGGUGGAGA	587	UCCACCACUA CACAGGAA	987
LPA - 4271	CCACCACACAGGAAGAAC CATG	188	CAUGUUUCUCCUGUGA UAGUGGGUGGAG	588	CCACCACAC ACAGGAAG	988
LPA - 4272	CACCAUCACAGGAAGAAC AUGT	189	ACAUGUUUCUCCUGUG AUAGUGGGUGGA	589	CACCAUCAC CAGGAAGA	989
LPA - 4273	ACCAUCACAGGAAGAAAA UGTC	190	GACAUUUUCUCCUGU GAUAGUGGGUGG	590	ACCAUCAC AGGAAGAA	990
LPA - 4274	CCACCAUCACAGGAAGAACAU GUCA	191	UGACAUUUUCUCCUG UGAUAGUGGGUGG	591	CCACCAUCAC GGAAGAAC	991
LPA - 4275	CACUAUCACAGGAAGAACAG UCAG	192	CUGACUUGUUCUCCU GUGAUAGUGGU	592	CACUAUCACAG GAAGAACAA	992

[0262]

LPA - 4276	ACUAUCACAGGAAGAACAUU CAGT	193	ACUGAUUAUGUUUCUCC UGUGAUAGUGG	593	ACUAUCACAGG AAGAACAU	993
LPA - 4277	CUAUCACAGGAAGAACAUAC AGTC	194	GACUGUCAUGUUUC CUGUGAUAGUG	594	CUAUCACAGGA AAGAACAU	994
LPA - 4278	UAUCACAGGAAGAACAUU GUCA	195	AGACUUACAU GUUCCUGUGAU	595	UAUCACAGGAA GAACAU	995
LPA - 4279	AUCACAGGAAGAACAU UCCTT	196	AAGACUGACA UCCUGUGAUAG	596	AUCACAGGAAG AACAU	996
LPA - 4280	UCACAGGAAGAACAU CUTG	197	CAAGAUUGACA UUCCUGUGUA	597	UCACAGGAAGA ACAUGUCA	997
LPA - 4281	CACAGGAAGAACAU UUGG	198	CCAAGUCUGACA CUUCCUGUGAU	598	CACAGGAAGAA CAUGUCAG	998
LPA - 4282	ACAGGAAGAACAU UGGT	199	ACCAAUACUGACA UCUCCUGUGA	599	ACAGGAAGAAC AUGUCAGU	999
LPA - 4285	GGAAGAACAU UCGT	200	ACGACUAAGACUGA UGUUCUUCUG	600	GGAAGAACAU UCAGUCUU	1000
LPA - 4286	GAAGAACAU CGTC	201	GACGAUCAAGACUGA AUGUUCUUCU	601	GAAGAACAU CAGUCUUG	1001
LPA - 4287	AAGAACAU GUCA	202	AGACGUCCAAGACUGA CAUGUUCUUC	602	AAGAACAU AGUCUUGG	1002
LPA - 4288	AGAACAU UCTA	203	UAGACUACAAGACUG ACAUGUUCUUC	603	AGAACAU GUUCUGGU	1003
LPA - 4325	GGCAUCGGAGGA ACTA	204	UAGUAUAU UCCGAUGCCAA	604	GGCAUCGGAGG AUCCCAUU	1004
LPA - 4346	ACUAUCCAAA CCAG	205	UAGGUUAGGCCAGCAU UUGGAUAGUAU	605	ACUAUCCAAA GCUGGCCU	1005
LPA - 4517	GCACAGAGGC AAGC	206	GCUCUGU CCUCUGUGCUU	606	GCACAGAGGC CCUUCUGA	1006
LPA - 4527	UCCUUUCUGAAC UGAG	207	CUCAGUUG UCAGAAGGAGC	607	UCCUUUCUGAAC AAGCACCA	1007
LPA - 4528	CCUUUCUGAAC GAGA	208	UCUCAUG UUCAGAAGGAG	608	CCUUUCUGAAC AGCACCAC	1008
LPA - 4529	CUUCUGAAC AGAA	209	UUCUCUG GUUCAGAAGGA	609	CUUCUGAACAA GCACCACC	1009
LPA - 4530	UUCUGAAC GAAA	210	UUUCUUAG UGUUCAGAAGG	610	UUCUGAACAG CACCACCU	1010
LPA - 4531	UCUGAAC AAAA	211	UUUUCUCAG UUGUUCAGAAG	611	UCUGAACAGC ACCACCU	1011

[0263]

LPA - 4532	CUGAACAGCACCACCUAGAAA AAAG	212	CUUUUUUCAGGUGGUG CUUGUUCAGAA	612	CUGAACAGCA CCACCUAG	1012
LPA - 4533	UGAACAGCACCACCUAGAGAA AAGC	213	GCUUUUCUCAGGUGGU GCUUGUUCAGA	613	UGAACAGCAC CACCUAG	1013
LPA - 4534	GAACAAGCACCACCUAGAGAAA AGCC	214	GGCUUUUCUCAGGUGGU UGCUUGUUCAG	614	GAACAAGCACC ACCUAGAGA	1014
LPA - 4535	AACAAGCACCACCUAGAGAAAA GCCG	215	GGGCUUUUCUCAGGUG GUGCUUGUUCAGA	615	AACAAGCACCA CCUGAGAA	1015
LPA - 4537	CAAGCACCACCUAGAGAAAAAC CCTG	216	CAGGGUUUUUCUCAGG UGGUGCUUGU	616	CAAGCACCACCA UGAGAAAA	1016
LPA - 4538	AAGCACCACCUAGAGAAAAAGAC CUGT	217	ACAGGGUCUUUUCUCAG GUGGUGCUUGU	617	AAGCACCACCU GAGAAAAG	1017
LPA - 4539	AGCACCAACCUAGAGAAAAGCAC UGTG	218	CACAGUGCUUUUCUCA GGUGGUGCUUG	618	AGCACCAACCU AGAAAAGC	1018
LPA - 4547	CUGAGAAAAGCCCUGUGGUAC AGGA	219	UCCUGUACCACAGGGC UUUUCUCAGGU	619	CUGAGAAAAGC CCUGUGGU	1019
LPA - 4556	GCCCUGUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	220	UGGUAUCAUCCUGGA CCACAGGGCUU	620	GCCCUGUGGU CAGGAUUG	1020
LPA - 4559	CUGUGGUCCAGGAUUGCUAAC AUGG	221	CCAUGUUAGCAAUCU GGACCACAGGG	621	CUGUGGUCCAG GAUUGCUA	1021
LPA - 4611	CUCCACCACUGUCACAGGAAG GACC	222	GGUCCUUCCUGUGACA GUGGUGGAGGA	622	CUCCACCACUG UCACAGGA	1022
LPA - 4612	UCCACCACUGUCACAGGAAG ACCT	223	AGGUUUUCCUGUGAC AGUGGUGGAGG	623	UCCACCACUG CACAGGAA	1023
LPA - 4642	UCUUGGUCAUCUAUGAUACAA CACT	224	AGUGUUUUAUCAUAGA UGACCAAGAU	624	UCUUGGUCAUC UAUGAUAC	1024
LPA - 4643	CUUGGUCAUCUAUGAUACCAAC ACTG	225	CAGUGUGGUUAUCAUAG AUGACCAAGAU	625	CUUGGUCAUCU AUGAUACC	1025
LPA - 4644	UUGGUCAUCUAUGAUACCAAA CUGG	226	CCAGUUUGGUUAUCAU GAUGACCAAGA	626	UUGGUCAUCUA UGAUACCA	1026
LPA - 4645	UGGUCAUCUAUGAUACCAAC UGGC	227	GCCAGUGUGGUUAUCA AGAUGACCAAG	627	UGGUCAUCUAU GAUACCAAC	1027
LPA - 4646	GGUCAUCUAUGAUACCAACAA GGCA	228	UGCCAUUUGUGGUUA UAGAUGACCA	628	GGUCAUCUAUG AUACCAAC	1028
LPA - 4647	GUCAUCUAUGAUACCAACACAG GCAT	229	AUGCCUGUGUGGUUA AUAGAUGACCA	629	GUCAUCUAUGA UACCAACAC	1029
LPA - 4648	UCAUCUAUGAUACCAACACUAG CATC	230	GAUGCUAGUGUGGUAU CAUAGAUGACC	630	UCAUCUAUGAU ACCAACACU	1030

[0264]

LPA - 4649	CAUCUAUGAUACCACACUGAC AUCA	231	UGAUGUCAGUGUGGU UCAUAGAUGAC	631	CAUCUAUGAUA CCACACUG	1031
LPA - 4650	AUCUAUGAUACCACACUGGAA UCAG	232	CUGAUUCCAGUGUGGU AUCAUAGAUGA	632	AUCUAUGAUAC CACACUGG	1032
LPA - 4651	UCUAUGAUACCACACUGGCAU CAGA	233	UCUGAUGCCAGUGUGGU UAUCAUAGAUG	633	UCUAUGAUACC ACACUGGC	1033
LPA - 4652	CUAUGAUACCACACUGGCAAC AGAG	234	CUCUGUUGCCAGUGUG GUUAUCAUAGAU	634	CUAUGAUACCA CACUGGCA	1034
LPA - 4655	UGAUACACACACUGGCAUCAAA GGAC	235	GUCCUUUGAUGGCCAGU GUGGUAUCAUA	635	UGAUACACAC UGGCAUCA	1035
LPA - 4657	AUACCACACUGGCAUCAGAAG ACCC	236	GGGUCUUCUGAUGGCCA GUGGUUAUCA	636	AUACCACACUG GCAUCAGA	1036
LPA - 4673	AGAGGACCCCAGAAAACUAAC CAAA	237	UUUGGUUAGUUUUUCUG GGGUCCUCUGA	637	AGAGGACCCC GAAAACUA	1037
LPA - 4674	GAGGACCCCAGAAAACUACAC AAAT	238	AUUUGUGUAGUUUUUCU GGGUCCUCUG	638	GAGGACCCCAG AAAACUAC	1038
LPA - 4712	AGAACUACUGCAGGAUCCAG AUTC	239	GAAUCUGGAUUCUGC AGUAGUUCUG	639	AGAACUACUGC AGGAUCC	1039
LPA - 4715	ACUACUGCAGGAAUCCAGAAU CUGG	240	CCAGAUUCUGGAAUCC UGCAGUAGUUC	640	ACUACUGCAGG AAUCCAGA	1040
LPA - 4717	UACUGCAGGAAUCCAGAAU GGGA	241	UCCCAUAAUCUGGAU CCUGCAGUAGU	641	UACUGCAGGAA UCCAGAUU	1041
LPA - 4718	ACUGCAGGAAUCCAGAUUCAG GGAA	242	UUCCCUGAAUCUGGAU UCCUGCAGUAG	642	ACUGCAGGAAU CCAGAUUC	1042
LPA - 4719	CUGCAGGAAUCCAGAUUCUAG GAAA	243	UUUCCUAGAAUCUGGA UUCCUGCAGUA	643	CUGCAGGAAUC CAGAUUCU	1043
LPA - 4720	UGCAGGAAUCCAGAUUCUGAG AAAC	244	GUUUCUCAGAAUCUGG AUUCCUGCAGU	644	UGCAGGAAUCC AGAUUCUG	1044
LPA - 4721	GCAGGAAUCCAGAUUCUGGA AAC	245	UGUUUUUCCAGAAUCUG GAUUCUGCAG	645	GCAGGAAUCC GAUUCUGG	1045
LPA - 4724	GGAAUCCAGAUUCUGGGAAAC AACC	246	GGUUGUUUCCAGAAU CUGGAUUCUG	646	GGAAUCCAGAU UCUGGGAA	1046
LPA - 4738	GGAAACACAACCCUGGUGUAC ACAA	247	UUGUGUACACCCAGGG UUGUUUCCAG	647	GGAAACACAACC CUGGUGUU	1047
LPA - 4739	GGAAACACAACCCUGGUGUAAA CAAC	248	GUUGUUUACACCCAGG GUUGUUUCCCA	648	GGAAACACAACCC UGGUGUUA	1048
LPA - 4771	UGUGUGAGGGGGAGAUACUAC AATC	249	GAUUGUAGUACUCCCA CCUCACACACG	649	UGUGUGAGGG GGAGUACU	1049

[0265]

LPA - 4772	GUGUGAGGUGGGAGUACUGAA AUCT	250	AGAUUUUCAGUACUCCC ACCUCACACAC	650	GUGUGAGGUGG GAGUACUG	1050
LPA - 4774	GUGAGGUGGGAGUACUGCAAU CUGA	251	UCAGAUUUCAGUACUC CCACCUACACAC	651	GUGAGGUGGGAG GUACUGCA	1051
LPA - 4775	UGAGGUGGGAGUACUGCAAAC UGAC	252	GUCAGUUUUCAGUACU CCCACCUACACA	652	UGAGGUGGGAG UACUGCAA	1052
LPA - 4795	CUGACACAAUGCUCAGAAAAAA GAAT	253	AUUCUUUUUCUGAGCA UUGUGUCAGAU	653	CUGACACAAUG CUCAGAAA	1053
LPA - 4796	UGACACAAUGCUCAGAAACAG AATC	254	GAUUCUGUUUCUGAGC AUUGUGUCAGA	654	UGACACAAUGC UCAGAAAC	1054
LPA - 4797	GACACAAUGCUCAGAAACAAA AUCA	255	UGAUUUUUGUUUCUGAG CAUUGUGUCAG	655	GACACAAUGC CAGAAACA	1055
LPA - 4798	ACACAAUGCUCAGAAACAGAA UCAG	256	CUGAUUCUGUUUCUGA GCAUUGUGUC	656	ACACAAUGCUC AGAAACAG	1056
LPA - 4799	CACAAUGCUCAGAAACAGAAU CAGG	257	CCUGAUUCUGUUUCUG AGCAUUGUGUC	657	CACAAUGCUC GAAACAGA	1057
LPA - 4800	ACAAUGCUCAGAAACAGAAAC AGGT	258	ACCUGUUUCUGUUUCU GAGCAUUGUGU	658	ACAAUGCUCAG AAACAGAA	1058
LPA - 4801	CAAUGCUCAGAAACAGAAUAA GGTG	259	CACCUUAIUCUGUUUC UGAGCAUUGUG	659	CAAUGCUCAGA AACAGAAU	1059
LPA - 4802	AAUGCUCAGAAACAGAAUCAG GUGT	260	ACACCUGAUUCUGUUU CUGAGCAUUGU	660	AAUGCUCAGAA ACAGAAUC	1060
LPA - 4803	AUGCUCAGAAACAGAAUCAAG UGTC	261	GACACUUGAUUCUGUU UCUGAGCAUUG	661	AUGCUCAGAAA CAGAAUCA	1061
LPA - 4804	UGCUCAGAAACAGAAUCAGAU GUCC	262	GGACACUUGAUUCUGU UUCUGAGCAU	662	UGCUCAGAAAC AGAAUCAG	1062
LPA - 4806	CUCAGAAACAGAAUCAGGUAU CCTA	263	UAGGAUACCUGAUUC GUUUCUGAGCA	663	CUCAGAAACAG AAUCAGGU	1063
LPA - 4808	CAGAAACAGAAUCAGGUGUAC UAGA	264	UCUAGUACACCUGAU CUGUUUCUGAG	664	CAGAAACAGAA UCAGGUGU	1064
LPA - 4809	AGAAACAGAAUCAGGUGUCAU AGAG	265	CUCUAUGACACCUGAU UCUGUUUCUGA	665	AGAAACAGAAU CAGGUGUC	1065
LPA - 4810	GAAACAGAAUCAGGUGUCCAA GAGA	266	UCUCUUGGACACCUGA UUCUGUUUCUG	666	GAAACAGAAUC AGGUGUCC	1066
LPA - 4811	AAACAGAAUCAGGUGUCCUAG AGAC	267	GUCUCUAGGACACCUG AUUCUGUUUCU	667	AAACAGAAUCA GGUGUCCU	1067
LPA - 4812	AACAGAAUCAGGUGUCCUAAA GACT	268	AGUCUUUAGGACACCU GAUUCUGUUUC	668	AACAGAAUCAG GUGUCCUA	1068

[0266]

LPA - 4814	CAGAAUCAGGUGUCCUAGAAA CUCC	269	GGAGUUUCUAGGACAC CUGAUUCGUU	669	CAGAAUCAGGU GUCCUAGA	1069
LPA - 4816	GAAUCAGGUGUCCUAGAGAAU CCCA	270	UGGGAUUCUCUAGGAC ACCUGAUUCUG	670	GAAUCAGGUGU CCUAGAGA	1070
LPA - 4818	AUCAGGUGUCCUAGAGACUAC CACT	271	AGUGGUAGUCUAGG ACACCUGAUUC	671	AUCAGGUGUCC UAGAGACU	1071
LPA - 4822	GGUGUCCUAGAGACUCCAAU GUTG	272	CAACAUUAGGAGUC UAGGACACCU	672	GGUGUCCUAGA GACUCCCA	1072
LPA - 4827	CCUAGAGACUCCACUGUUAAU UCCA	273	UGGAAUAACAGUGGGA GUCUCUAGGAC	673	CCUAGAGACUC CCACUGUU	1073
LPA - 4828	CUAGAGACUCCCACUGUUGAU CCAG	274	CUGGAUCAACAGUGG AGUCUCUAGGA	674	CUAGAGACUCC CACUGUUG	1074
LPA - 4829	UAGAGACUCCCACUGUUGUAC CAGT	275	ACUGGUACAAACAGUGG GAGUCUCUAGG	675	UAGAGACUCC ACUGUUGU	1075
LPA - 4830	AGAGACUCCCACUGUUGUAC AGTT	276	AACUGUAACAAACAGUG GGAGUCUCUAG	676	AGAGACUCCCA CUGUUGUU	1076
LPA - 4831	GAGACUCCCACUGUUGUUCAA GUTC	277	GAACUUGAACACAGU GGGAGUCUCA	677	GAGACUCCCAC UGUUGUUC	1077
LPA - 4832	AGACUCCCACUGUUGUUCAG UUCC	278	GGAACUGGAACAAACAG UGGGAGUCU	678	AGACUCCCACU GUUGUCC	1078
LPA - 4867	GCUCAUUCUGAAGCAGCACAA ACTG	279	CAGUUUGUGCUGCUUC AGAAUGAGCC	679	GCUCAUUCUGA AGCAGCAC	1079
LPA - 4868	CUCAUUCUGAAGCAGCACCAA CUGA	280	UCAGUUGGGUGCUGCU CAGAAUGAGCC	680	CUCAUUCUGAA GCAGCAC	1080
LPA - 4869	UCAUUCUGAAGCAGCACCAA UGAG	281	CUCAGUUGGGUGCUGCU UCAGAAUGAGC	681	UCAUUCUGAAG CAGCACCA	1081
LPA - 4870	CAUUCUGAAGCAGCACCAA GAGC	282	GCUCAUUGGGUGCUG UUCAGAAUGAG	682	CAUUCUGAAGC AGCACCAA	1082
LPA - 4871	AUUCUGAAGCAGCACCAA AGCA	283	UGCUCUGUUGGUGCUG CUUCAGAAUGA	683	AUUCUGAAGCA GCACCAAC	1083
LPA - 4872	UUCUGAAGCAGCACCAA GCAA	284	UUGCUUAGUUGGUGCU GCUUCAGAAUG	684	UUCUGAAGCAG CACCAAACU	1084
LPA - 4873	UCUGAAGCAGCACCAA CAAA	285	UUUGCUUAGUUGGUGC UGCUCAGAAU	685	UCUGAAGCAGC ACCAACUG	1085
LPA - 4874	CUGAAGCAGCACCAA AAAC	286	GUUUGUUCAGUUGGUG CUGCUUCAGAA	686	CUGAAGCAGCA CCAACUGA	1086
LPA - 4875	UGAAGCAGCACCAA AACC	287	GGUUUUUCUCAGUUGGU GCUGCUUCAGA	687	UGAAGCAGCAC CAACUGAG	1087

[0267]

LPA - 4876	GAAGCAGCACCAACUGAGCAA ACCC	288	GGGUUUGCUCAGUUGG UGCUGCUUCAG	688	GAAGCAGCACCA AACUGAGC	1088
LPA - 4877	AAGCAGCACCAACUGAGCAA CCCC	289	GGGUUUGCUCAGUUG GUGCUGCUUCA	689	AAGCAGCACCA ACUGAGCA	1089
LPA - 4912	CAGUGCUACCAUGGUAAUGAC CAGA	290	UCUGGUCAUUACCAUG GUAGCACUGCC	690	CAGUGCUACCA UGGUAAUG	1090
LPA - 4913	AGUGCUACCAUGGUAAUGGAC AGAG	291	CUCUGUCCAUUACCAU GGUAGCACUGC	691	AGUGCUACCAU GGUAAUGG	1091
LPA - 4948	ACAUUCUCCACACUGUCAA GGAA	292	UUCCUUUGACAGUGGU GGAGAAUGUGC	692	ACAUUCUCCAC CACUGUCA	1092
LPA - 4959	CACUGUCACAGGAAGGACAAG UCAA	293	UUGACUUUGGUCCUUCU GUGACAGUGGU	693	CACUGUCACAG GAAGGACA	1093
LPA - 4960	ACUGUCACAGGAAGGACAUAU CAAT	294	AUUGAUUAUGGUCCUUC UGUGACAGUGG	694	ACUGUCACAGG AAGGACAU	1094
LPA - 4961	CUGUCACAGGAAGGACAUGAC AATC	295	GAUUGUCAUGGUCCUUC CUGUGACAGUG	695	CUGUCACAGGA AGGACAU	1095
LPA - 4962	UGUCACAGGAAGGACAUGUAA AUCT	296	AGAUUUACAUUGGUCCU CCUGUGACAGU	696	UGUCACAGGAA GGACAU	1096
LPA - 4963	GUACAGGAAGGACAUGUCAA UCTT	297	AAGAUUGACAUGUCCU UCCUGUGACAG	697	GUACAGGAAG GACAUGUC	1097
LPA - 4964	UCACAGGAAGGACAUGUCAAU CUTG	298	CAAGAUUGACAUGUCC UCCUGUGACAG	698	UCACAGGAAGG ACAUGUCA	1098
LPA - 4966	ACAGGAAGGACAUGUCAAUAU UGGT	299	ACCAAUUAUGACAUGU CCUUCUGUGA	699	ACAGGAAGGAC AUGUCAAU	1099
LPA - 4967	CAGGAAGGACAUGUCAAUCAU GGTC	300	GACCAUGAUUGACAUG UCCUUCUGUG	700	CAGGAAGGACA UGUCAAUC	1100
LPA - 4968	AGGAAGGACAUGUCAAUCUAG GUCA	301	UGACCUAUGAUUGACAU GUCCUUCUGU	701	AGGAAGGACAU GUCAUCU	1101
LPA - 4969	GGAAGGACAUGUCAAUCUUAG UCAT	302	AUGACUAAGAUUGACA UGUCCUUCUG	702	GGAAGGACAUG UCAAUCU	1102
LPA - 4970	GAAGGACAUGUCAAUCUUGAU CATC	303	GAUGAUCAAGAUUGAC AUGUCCUUCU	703	GAAGGACAUGU CAAUCU	1103
LPA - 4971	AAGGACAUGUCAAUCUUGGAC AUCC	304	GGAUGUCCAAAGAUUGA CAUGUCCUUC	704	AAGGACAUGUC AAUCUUGG	1104
LPA - 4972	AGGACAUGUCAAUCUUGGUAA UCCA	305	UGGAUUACCAAGAUUG ACAUGUCCUUC	705	AGGACAUGUCA AUCUUGG	1105
LPA - 4973	GGACAUGUCAAUCUUGGUCAU CCAT	306	AUGGAUGACCARGAUU GACAUGUCCU	706	GGACAUGUCAA UCUUGGUC	1106

[0268]

LPA - 4974	GACAUGUCAAUCUUGGUCAAC CATG	307	CAUGGUUGACCAAGAU UGACAUAGUCC	707	GACAUGUCAAU CUUGGUCA	1107
LPA - 4975	ACAUGUCAAUCUUGGUCAUAC AUGA	308	UCAUGUAUGACCAAGA UGACAUAGUCC	708	ACAUGUCAAUC UUGGUCAU	1108
LPA - 4976	CAUGUCAAUCUUGGUCAUCAA UGAC	309	GUCAUUGAUGACCAAG AUUGACAUAGUC	709	CAUGUCAAUCU UGGUCAUC	1109
LPA - 4977	AUGUCAAUCUUGGUCAUCCAU GACA	310	UGUCAUGGAUGACCAA GAUUGACAUUG	710	AUGUCAAUCUU GGUCAUCC	1110
LPA - 4978	UGUCAAUCUUGGUCAUCCAAAG ACAC	311	GUGUCUUGGAUGACCA AGAUUGACAUUG	711	UGUCAAUCUUG GUCAUCCAA	1111
LPA - 4979	GUCAAUCUUGGUCAUCCAUAA CACC	312	GGGGUUAUGGAUGACC AAGAUUGACAU	712	GUCAAUCUUGG UCAUCCAU	1112
LPA - 4980	UCAAUCUUGGUCAUCCAUAGAC ACCA	313	UGGUGUCAUGGAUGAC CAAGAUUGACA	713	UCAAUCUUGGU CAUCCAU	1113
LPA - 4981	CAAUCUUGGUCAUCCAUAGAAA CCAC	314	GUGGUUUCAUGGAUGA CCAAGAUUGAC	714	CAAUCUUGGU AUCCAU	1114
LPA - 4982	AAUCUUGGUCAUCCAUAGACAC CACA	315	UGUGGGUGUCAUGGAUG ACCAAGAUUGA	715	AAUCUUGGUCA UCCAUAGAC	1115
LPA - 4983	AUCUUGGUCAUCCAUAGACAC ACAC	316	GUGUGUUGUCAUGGAU GACCAAGAUUG	716	AUCUUGGUCAU CCAUAGACA	1116
LPA - 5048	UGACAAUGAACUACUGCAGAA AUCC	317	GGAUUUCUGCAGUAGU UCAUUGUCAGG	717	UGACAAUGAAC UACUGCAG	1117
LPA - 5049	GACAAUGAACUACUGCAGGAA UCCA	318	UGGAUUCUCUGCAGUAG UUCAUUGUCAG	718	GACAAUGAACU ACUGCAGG	1118
LPA - 5050	ACAAUGAACUACUGCAGGAAU CCAG	319	CUGGAUUCUCUGCAGUA GUUCAUUGUCA	719	ACAAUGAACUA CUGCAGGA	1119
LPA - 5051	CAAUGAACUACUGCAGGAAAC CAGA	320	UCUGGUUUCCUGCAGU AGUUCAUUGUC	720	CAAUGAACUAC UGCAGGAA	1120
LPA - 5052	AAUGAACUACUGCAGGAAUAC AGAT	321	AUCUGUAUUCUCUGCAG UAGUUCAUUGU	721	AAUGAACUACU GCAGGAAU	1121
LPA - 5053	AUGAACUACUGCAGGAAUCAA GATG	322	CAUCUUGAUUCCUGCA GUAGUUCAUUG	722	AUGAACUACUG CAGGAAUC	1122
LPA - 5054	UGAACUACUGCAGGAAUCCAG AUGC	323	GCAUCUGGAUUCUGC AGUAGUUCAUU	723	UGAACUACUGC AGGAAUCC	1123
LPA - 5058	CUACUGCAGGAAUCCAGAUAC CGAT	324	AUCGGUAUCUGGAUUC CUGCAGUAGUU	724	CUACUGCAGGA AUCCAGAU	1124
LPA - 5084	CAGGCCUUGGUGUUUACAA UGGA	325	UCCAUUGUAAAACACC AAGGGCCUGUA	725	CAGGCCUUGG UGUUUUAC	1125

[0269]

LPA - 5090	CUUGGUGUUUUACCAUGGAAC CCAG	326	CUGGGUUCCAUGGUAA AACACCAAGGG	726	CUUGGUGUUUU ACCAUGGA	1126
LPA - 5091	UUGGUGUUUUACCAUGGACAC CAGC	327	GCUGGUGUCCAUUGUA AAACACCAAGG	727	UUGGUGUUUU CCAUGGAC	1127
LPA - 5092	UGGUGUUUUACCAUGGACAC AGCA	328	UGCUGUGGUCCAUUGG AAAACACCAAG	728	UGGUGUUUUAC CAUGGACC	1128
LPA - 5093	GGUGUUUUACCAUGGACCAA GCAT	329	AUGCUUGGGGUCCAUUGG AAAAACACCAA	729	GGUGUUUUAC AUGGACCC	1129
LPA - 5094	GUGUUUUACCAUGGACCCAG CATC	330	GAUGCUGGGGUCCAUUG GUAAAACACCA	730	GUGUUUUACCA UGGACCCC	1130
LPA - 5096	GUUUUACCAUGGACCCCAGAA UCAG	331	CUGAUUCUGGGGUCCA UGGUAAAACAC	731	GUUUUACCAUG GACCCAG	1131
LPA - 5124	GGAGUACUGCAACCUGACGAG AUGC	332	GCAUCUCGUCAGGUUG CAGUACUCCA	732	GGAGUACUGCA ACCUGACG	1132
LPA - 5125	GAGUACUGCAACCUGACGCCAA UGCT	333	AGCAUUGCUCAGGUU GCAGUACUCCC	733	GAGUACUGCAA CCUGACGC	1133
LPA - 5127	GUACUGCAACCUGACGCCGAAG CUCA	334	UGAGCUUCGCGUCAGG UUGCAGUACUC	734	GUACUGCAACC UGACCGCA	1134
LPA - 5128	UACUGCAACCUGACGCCGAUC UCAG	335	CUGAGUUCGCGUCAG GUUGCAGUACU	735	UACUGCAACCU GACCGCAU	1135
LPA - 5131	UGCAACCUGACGCCGAUGC GACA	336	UGUCUUAGCAUCGCGU CAGGUUGCAGU	736	UGCAACCUGAC GCGAUGCU	1136
LPA - 5136	CCUGACGCCGAUGC AGAA	337	UUCUGUGUCUGAGCAU CGCGUCAGGUU	737	CCUGACGCCGAU GCUCAGAC	1137
LPA - 5137	CUGACGCCGAUGC GAAG	338	CUUCUUUGUCUGAGCA UCGCGUCAGGU	738	CUGACGCCGAUG CUCAGACA	1138
LPA - 5144	GAUGCUCAGACACAGAAGGAA CUGT	339	ACAGUUCCUUCUGUG CUGAGCAUCGC	739	GAUGCUCAGAC ACAGAAGG	1139
LPA - 5145	AUGCUCA UGTG	340	CACAGUCCCUUCUGUG UCUGAGCAUCG	740	AUGCUCA CAGAAGGG	1140
LPA - 5151	AGACACAGAAGGGACUGUGAU CGCT	341	AGCGAUCACAGUCCU UCUGUGUCUGA	741	AGACACAGAAG GGACUGUG	1141
LPA - 5467	GCAUCCUCUCAUUUGAUU GGGA	342	UCCCAUAUCAAAUGA AGAGGAUGCAC	742	GCAUCCUCUUC AUUUGAUU	1142
LPA - 5468	CAUCCUCUCAUUUGAUUGAG GGAA	343	UOCCCUCAAUCAAAUG AAGAGGAUGCA	743	CAUCCUCUCA UUUGAUUG	1143
LPA - 5469	AUCCUCUCAUUUGAUUGUAG GAAG	344	CUUCCUACAAUCAAAU GAAGAGGAUGC	744	AUCCUCUCAU UUGAUUGU	1144

[0270]

LPA - 5470	UCCUCUUCAUUUGAUUGUGAG AAGC	345	GCUUCUCACAAUCAAA UGAAGAGGAUG	745	UCCUCUUCAUU UGAUUGUG	1145
LPA - 5471	CCUCUUCAUUUGAUUGUGGAA AGCC	346	GGCUUUCACAAUCAA AUGAAGAGGAU	746	CCUCUUCAUU GAUUGUGG	1146
LPA - 5474	CUUCAUUUGAUUGUGGGAAAC CUCA	347	UGAGGUUUCCCACAAU CAAAUGAAGAG	747	CUUCAUUUGAU UGUGGGAA	1147
LPA - 5475	UUCAUUUGAUUGUGGGAAAGAC UCAA	348	UUGAGCUUCCACAA UCAAAUGAAGA	748	UUCAUUUGAU GUGGGAAAG	1148
LPA - 5476	UCAUUUGAUUGUGGGAAAGCAU CAAG	349	CUUGAUGCUCUCCACAA AUCAAAUGAAG	749	UCAUUUGAU UGGGAAAGC	1149
LPA - 5477	CAUUGAUUGUGGGAAAGCCAC AACT	350	ACUUGGGCUUCCACAA AAUCAAAUGAA	750	CAUUGAU GGGAAGCC	1150
LPA - 5478	AUUUGAUUGUGGGAAAGCCUA AGTG	351	CACUUUAGGCUCUCCCA CRAUCAAAUGA	751	AUUUGAU GGAAGCCU	1151
LPA - 5486	GUGGGAAGCCUCAGUGGAAC CGAA	352	UUCGGGUUCCACUUGAG GCUUCCACAA	752	GUGGGAAGCC CAAGUGGA	1152
LPA - 5509	AAGAAAUGUCCUGGAAGCAAU GUAG	353	CUACAUUGCUUCCAG ACAUUUUCUUC	753	AAGAAAUGU UGGAAGCA	1153
LPA - 5510	AGAAAUGUCCUGGAAGCAUAG UAGG	354	CCUACAUUGCUUCCAG GACAUUUUCUUC	754	AGAAAUGU GGAAGCAU	1154
LPA - 5511	GAAAUGUCCUGGAAGCAUUA AGGG	355	CCCUAUAAUGCUUCCA GGACAUUUCU	755	GAAAUGU GAAGCAUU	1155
LPA - 5513	AAUGUCCUGGAAGCAUUGUAG GGGG	356	CCCCCUACAAUGCUUC CAGGACAUUUC	756	AAUGUCCUG AGCAUUGU	1156
LPA - 5514	AUGUCCUGGAAGCAUUGUAAG GGGG	357	CCCCCUACAAUGCUU CCAGGACAUUU	757	AUGUCCUG GCAUUGUA	1157
LPA - 5581	AGAACAAAGGUUUGGAAAGCAC UUCT	358	AGAAGUGCUUCCAAA CCUUGUUCUGA	758	AGAACAAAGGU UGGAAAGC	1158
LPA - 5582	GAACAAGGUUUGGAAAGCAA UCTG	359	CAGAAUUGCUUCCAA ACCUUGUUCUG	759	GAACAAGGU GGAAAGCA	1159
LPA - 5583	AACAAGGUUUGGAAAGCACAU CUGT	360	ACAGAUGUGCUUCC AACCUUGUUC	760	AACAAGGU GAAAGCAC	1160
LPA - 5584	ACAAGGUUUGGAAAGCACUAC UGTG	361	CACAGUAGUGCUUCC AAACCUUGUUC	761	ACAAGGU AAAGCACU	1161
LPA - 5585	CAAGGUUUGGAAAGCACUUA GUGG	362	CCACAUAAUGCUUCC CAAACCUUGUU	762	CAAGGU AAGCACUU	1162
LPA - 5586	AAGGUUUGGAAAGCACUUCAG UGGA	363	UCCACUGAAGUGCUUU CCAAACCUUGU	763	AAGGU AGCACUUC	1163

[0271]

LPA - 5587	AGGUUUGGAAAGCACUUCAU GGAG	364	CUCCAUAGAAGUGCUU UCCAAACCUUG	764	AGGUUUGGAAA GCACUUCU	1164
LPA - 5592	UGGAAAGCACUUUCUGUGGAAG CACC	365	GGUGCUUCACAGAAG UGCUUUCCAAA	765	UGGAAAGCACU UCUGUGGA	1165
LPA - 5606	GUGGAGGCACCUUAAAUCAC CAGA	366	UCUGGUGAUAAAAGG UGCCUCCACAG	766	GUGGAGGCACC UUAAAUC	1166
LPA - 5616	CUUAAUAUCCCCAGAGUGGAU GCTG	367	CAGCAUCCACUCUGGG GAUAAAAGGU	767	CUUAAUAUCCC CAGAGUGG	1167
LPA - 5618	UAAAUAUCCCCAGAGUGGUAC UGAC	368	GUCAGUACCCACUCUG GGGAUAAAAG	768	UAAAUAUCCC GAGUGGGU	1168
LPA - 5628	AGAGUGGGUGCUGACUGCUAC UCAC	369	GUGAGUAGCAGUCAGC ACCCACUCUGG	769	AGAGUGGGUGC UGACUGCU	1169
LPA - 5685	CAAGGUCAUCCUGGGUGCAA CCAA	370	UUGGUUUGCACCCAGG AUGACCUUGUA	770	CAAGGUCAUCC UGGGUGCA	1170
LPA - 5694	CCUGGGUGCACACCAAGAAA GAAC	371	GUUCAUUUCUUGGUGU GCACCCAGGAU	771	CCUGGGUGCAC ACCAAGAA	1171
LPA - 5699	GUGCACACCAAGAAGUGAAC UCGA	372	UCGAGUUUCACUUUU GGUGUGCACCC	772	GUGCACACCAA GAAGUGAA	1172
LPA - 5775	AGCAGAUUUUGCCUUGCUAAA GCTA	373	UAGCUUUAGCAAGGC AUAAUCUGCUU	773	AGCAGAUUUUG CCUUGCUA	1173
LPA - 5776	GCAGAUUUUGCCUUGCUAAAG CUAA	374	UUAGCUUUAGCAAGGC AUAAUCUGCUU	774	GCAGAUUUUGC CUUGCUAA	1174
LPA - 5777	CAGAUUUUGCCUUGCUAAARC UAAG	375	CUUAGUUUAGCAAGG CAAUAUCUGCU	775	CAGAUUUUGCC UUGCUAAA	1175
LPA - 5778	AGAUUUUGCCUUGCUAAAGAU AAGC	376	GCUUUAUUUAGCAAG GCAAAUUCUGC	776	AGAUUUUGCCU UGCUAAAG	1176
LPA - 5779	GAUAUUGCCUUGCUAAAGCAA AGCA	377	UGCUUUUGCUUUAGCAA GGCAAAUUCUG	777	GAUAUUGCCUU GCUAAAGC	1177
LPA - 5780	AUAUUGCCUUGCUAAAGCUA GCAG	378	CUGCUUAGCUUUAGCA AGGCAAAUACU	778	AUAUUGCCUUG CUAAAGCU	1178
LPA - 5781	UAUUGCCUUGCUAAAGCUAG CAGG	379	CCUGCUUAGCUUUAGC AAGGCAAAUAC	779	UAUUGCCUUGC UAAAGCUA	1179
LPA - 5813	UCAUCACUGACAAAGUAUAUC CAGC	380	GCUGGUAAUACUUUGU CAGUGAUGACG	780	UCAUCACUGAC AAAGUAUU	1180
LPA - 5873	GGACUGAAUGUUACAUCAACAG GCTG	381	CAGCCUGUGAUGUAAAC AUUCAGUCCUG	781	GGACUGAAUGU UACAUCAAC	1181
LPA - 5874	GACUGAAUGUUACAUCAACAG CUGG	382	CCAGCUAGUGAUGUAA CAUUCAGUCCU	782	GACUGAAUGUU ACAUCAACU	1182

[0272]

LPA - 5875	ACUGAAUGUUACAUCAUCUGAC UGGG	383	CCCAGUCAGUGAUGUA ACAUUCAGUCC	783	ACUGAAUGUUA CAUCACUG	1183
LPA - 5876	CUGAAUGUUACAUCAUCUGGAU GGGG	384	CCCCAUCCAGUGAUGU AACAUUCAGUC	784	CUGAAUGUUAC AUCACUGG	1184
LPA - 5877	UGAAUGUUACAUCAUCUGGCAG GGGA	385	UCCCCUGCCAGUGAUG UAACAUUCAGU	785	UGAAUGUUACA UCACUGGC	1185
LPA - 5879	AAUGUUACAUCAUCUGGCUGAG GAGA	386	UCUCCUCAGGCCAGUGA UGUAACAUCA	786	AAUGUUACAUCA ACUGGCUG	1186
LPA - 5902	GAAACCCAAGGUACCUUUGAG ACTG	387	CAGUCUCAAAGGUACC UUGGGUUUCUC	787	GAAACCCAAGG UACCUUUG	1187
대조 군	페신저 (센스)	서열 번호	가이드 (안티센스)	서열 번호	표적 서열	서열 번호
Gal XC- LPA - 3675	GACAACAGAAUAAUUAUCCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1188	UUGGAUAAUAAUUCUGU UGUCGG	1189	GACAACAGAAU AUUAUCCA	1190
NC1	CGUUAUUCGCGUAUAAUACGC GUAT	1191	AUACGCGUAUUAUACG CGAUUAACGAC	1192	해당없음	
NC5	CAUAUUGCGCGUAUAGUCGCG UUAG	1193	CUAACGCGACAUUAACG CGCAAAUAGGU	1194	해당없음	
NC7	GGCGCGUAUAGUCGCGCGUAU AGTC	1195	GACUAUACGCGCGACU AUACGCGCUC	1196	해당없음	

[0273]

[0274] 시험관내 세포-기반 검정

[0275]

LPA 발현을 저해하는 표 2에 열거된 각각의 DsiRNA의 능력을 시험관내 세포-기반 검정을 사용하여 결정하였다. 간략하게는, 인간 *LPA* 유전자를 안정적으로 발현하는 인간 배아 신장 293(HEK293) 세포 또는 HepG2 세포를 다중-웰 세포-배양 플레이트의 별도의 웰에서 0.5nM의 표 2에 열거된 DsiRNA로 각각 형질감염시켰다. 세포를 형질감염 후 24시간 동안 유지한 다음, 형질감염된 세포로부터 남아있는 *LPA* mRNA의 양을 TAQMAN®-기반 qPCR 검정을 사용하여 결정하였다. 2개의 qPCR 검정인 3' 검정 및 5' 검정을 사용하여 6-카복시플루오레세인(6-FAM)에 접합된 PCR 프로브를 사용하여 측정된 바와 같이 *LPA* mRNA 수준을 결정하였다.

[0276]

LPA 발현을 저해하는 표 2에 열거된 DsiRNA의 능력을 평가하기 위한 HEK293 및 HepG2 세포-기반 검정의 결과는 도 1 내지 도 4 및 도 5에 각각 나타나 있다. GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드(GalXC-LPA-3675 서열번호 1188 및 1189)로 형질감염된 세포를 양성 대조군으로 사용하였다. 모의-형질감염된 세포와 비교할 때 DsiRNA-형질감염된 세포에 남아있는 약 15% 내지 20% 이하의 *LPA* mRNA를 초래하는 DsiRNA는 일반적으로 추가 평가를 위한 표적 mRNA 발현의 넉다운 또는 감소의 적합한 양을 제공하는 서열을 포함하는 것으로 간주하였다. 도 1 내지 도 5에는, 시간-일치된 대조군 세포와 비교하여 표시된 DsiRNA로 형질감염된 세포에 남아있는 *LPA* mRNA의 백분율이 나타나 있다(3' 검정 = 원 모양; 5' 검정 = 삼각형 모양).

[0277]

DsiRNA 히트를 추가로 평가하기 위해, 표 2에 열거된 DsiRNA의 서브세트를 테스트하여 2개의 상이한 DsiRNA 농도에서 시험관내 세포-기반 검정을 사용하여 *LPA* 발현을 저해하는 능력을 결정하였다(도 6 및 도 7). 간략하게는, 인간 *LPA* 유전자를 안정적으로 발현하는 HEK293 세포를 다중-웰 세포-배양 플레이트의 별도의 웰에서 0.1nM 및 0.5nM의 DsiRNA로 형질감염시켰다. 세포를 형질감염 후 24시간 동안 유지한 다음, 형질감염된 세포로부터 남아있는 *LPA* mRNA의 양을 TAQMAN®-기반 qPCR 검정을 사용하여 결정하였다. 2개의 qPCR 검정인 3' 검정 및 5' 검정을 사용하여 헥사클로로-플루오레세인(HEX)에 접합된 PCR 프로브를 사용하여 측정된 바와 같이 *LPA* mRNA 수준을 결정하였다. 형질감염되지 않은 세포(UT), 모의-형질감염된 세포(모의) 및 대조군 올리고뉴클레오타이드로 형질감염된 세포(NC1, 서열번호 1191 및 1192; NC5, 서열번호 1193 및 1194; 및 NC7, 서열번호 1195 및 1196)를 음성 대조군으로 사용하였다. 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이, 표시된 DsiRNA로 형질감염된 HEK293 세포에 남아있는 *LPA* mRNA의 백분율은 3' 검정 및 5' 검정으로부터의 *LPA* mRNA 수준의 평균이며, 시간-일치된, 모의-형질감염된 대조군 HEK293 세포에 대해 정규화하였다.

[0278]

종합하면, 이들 결과는 인간 *LPA* mRNA를 표적화하도록 설계된 DsiRNA가 대조군 세포에 비해 DsiRNA-형질감염된 세포에서 감소된 양의 *LPA* mRNA에 의해 결정된 바와 같이 세포에서 *LPA* 발현을 저해함을 보여준다. 이들 결과는 DsiRNA를 포함하는 뉴클레오타이드 서열이 *LPA* 발현을 저해하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 생성하는 데 유용하다는 것을 입증한다. 또한, 이들 결과는 다수의 *LPA* mRNA 표적 서열이 *LPA* 발현의 RNAi-매개성 저해에 적합함을 입증한다.

[0279] 실시예 3: 생체내 LPA 발현의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 저해

실시예 2에 기재된 세포-기반 검정에서 스크리닝된 DsiRNA 중에서, 생체내 추가 평가를 위해 14개의 DsiRNA의 뉴클레오타이드 서열을 선택하였다. 간략하게는, 14개의 선택된 DsiRNA의 뉴클레오타이드 서열을 사용하여 36량체 패신저 가닥 및 22량체 가이드 가닥을 갖는 열린 테트라루프 GalNAc-접합된 구조를 포함하는 14개의 상응하는 이중 가닥 RNAi 올리고뉴클레오타이드(본 명세서에서 "GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드 서열"로 지칭됨)를 생성하였다(표 3). 또한, GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드의 패신저 가닥 및 가이드 가닥을 포함하는 뉴클레오타이드 서열은 변형된 뉴클레오타이드 및 포스포로티오에이트 연결의 특유한 패턴을 갖는다(예를 들어, GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드의 일반 구조 및 화학적 변형 패턴(M1, M2 및 M3)의 개략도에 대해서는 도 10 참조). 테트라루프를 포함하는 3개의 아데노신 뉴클레오타이드를 각각 GalNAc 모이어티(CAS#: 14131-60-3)에 접합하였다.

표 3

마우스에서 평가된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드

올리고뉴클레오타이드	DP#	서열번호 (센스)	서열번호 (안티센스)
LPA-0190-M1	DP15791P:DP15790G	388	788
LPA-0501-M1	DP15634P:DP15633G	389	789
LPA-3100-M1	DP15639P:DP15638G	390	790
LPA-3286-M1	DP15643P:DP15642G	391	791
LPA-3288-M1	DP15645P:DP15644G	392	792
LPA-3291-M1	DP15647P:DP15646G	393	793
LPA-3584-M1	DP15651P:DP15650G	394	794
LPA-3585-M1	DP15653P:DP15652G	395	795
LPA-4645-M1	DP15657P:DP15656G	396	796
LPA-4717-M1	DP15801P:DP15800G	397	797
LPA-5510-M1	DP15815P:DP15814G	398	798
LPA-3750-M1	DP13346P:DP13385G	399	799
LPA-2900-M2	DP13351P:DP14623G	400	800
LPA-3675-M2	DP13346P:DP14624G	401	801
LPA-2900-M3	DP13351P:DP13387G	402	802
LPA-3675-M3	DP13346P:DP13385G	403	803

[0281]

마우스 연구

표 3에 열거된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드를 HDI 마우스 모델에서 평가하였으며, 여기서 HDI 마우스는 간세포에서 인간 LPA mRNA를 일시적으로 발현하도록 조작되었다. GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드 LPA-3675-M2를 사용하여 기준(benchmark) 대조군으로 사용하였다. 간략하게는, 6주 내지 8주령 암컷 CD-1 마우스(n = 5)에 표시된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드를 0.5 mg/kg의 용량 수준(도 8) 또는 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg 및 1 mg/kg의 용량 수준(도 9)으로 피하 처리하였다. 3일 후(72시간), 유비쿼터스 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열의 제어하에 완전한 인간 LPA 유전자를 암호화하는 DNA 플라스미드를 마우스에 유체역학적으로 주입(hydrodynamically injected: HDI)하였다. DNA 플라스미드 도입 1일 후, 마우스로부터 간 샘플을 수집하였다. 이를 마우스로부터 유래된 총 RNA를 동일한 부피의 PBS로만 처리한 마우스와 비교하여 LPA mRNA에 대한 qRT-PCR 분석을 수행하였다. 값을 플라스미드에 포함된 NeoR 유전자를 사용하여 형질감염 효율에 대해 정규화하였다.

도 8에 도시된 바와 같이, 표시된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드는 PBS로 처리된 마우스에 비해 올리고뉴클레오타이드-처리된 HDI 마우스로부터의 간 샘플에서 LPA mRNA의 양의 감소에 의해 결정된 바와 같이 LPA 발현을 저해하였다. LPA 발현을 저해하는 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드의 능력을 추가로 평가하기 위해, 각각 상이한 화학적 변형 패턴(M2 및 M3)을 갖는 2개의 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드 서열(LPA-2900 및 LPA-3675)을 위에 기재된 HDI 마우스에서 세 가지 상이한 농도(0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg 및 1.0 mg/kg)에서 LPA 발현을 저해하는 능력에 대해 테스트하였다. 도 9에 도시된 바와 같이, 표시된 GalNAc-접합된 LPA

올리고뉴클레오타이드는 용량-의존적 방식으로 HDI 마우스에서 *LPA* 발현을 저해하였다.

[0285] 종합하면, 이들 결과는 인간 *LPA* mRNA를 표적화하도록 설계된 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드가 PBS로 처리된 대조군 마우스에 비해 HDI 마우스의 간에서 *LPA* mRNA의 양의 감소에 의해 결정된 바와 같이 마우스에서 *LPA* 발현을 저해함을 보여준다. 이들 결과에 기초하여, HDI 마우스에서 평가된 14개의 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드 중 10개를 선택하여 비인간 영장류(NHP)에서 *LPA* 발현을 저해하는 능력을 평가하였다. 표 4에 열거된 10개의 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드는 도 10에 도시된 바와 같은 패턴 M1, M2 또는 M3을 갖는 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.

표 4

NHP에서 평가된 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드

올리고뉴클레오타이드	DP#	서열번호 (센스)	서열번호 (안티센스)
LPA-0190-M1	DP15791P:DP15790G	388	788
LPA-3100-M1	DP15639P:DP15638G	390	790
LPA-3288-M1	DP15645P:DP15644G	392	792
LPA-3291-M1	DP15647P:DP15646G	393	793
LPA-3585-M1	DP15653P:DP15652G	395	795
LPA-4645-M1	DP15657P:DP15656G	396	796
LPA-4717-M1	DP15801P:DP15800G	397	797
LPA-5510-M1	DP15815P:DP15814G	398	798
LPA-2900-M2	DP13351P:DP14623G	400	800
LPA-3675-M3	DP13346P:DP13385G	403	803

[0286]

비인간 영장류(NHP) 연구

[0288] 표 4에 열거된 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드를 사이노몰구스 원숭이(마카카 파스시쿨라리스(*Macaca fascicularis*))에서 평가하였다. 이 연구에서, 평균 체중(약 5.4kg)이 대조군 그룹과 실험 그룹 간에 유사하도록 원숭이를 그룹화하였다. 각 코호트는 2마리의 수컷 및 3마리의 암컷 대상체를 포함한다. GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드를 연구 0일에 피하로 투여하였다. 연구 -8일, -5 및 0일 그리고 투여 후 매주 혈액 샘플을 수집하였다. 초음파-유도 코어 바늘 간 생검을 연구 28일, 56일 및 84일에 수집하였다. 각 시점에서, 간 생검 샘플로부터 유래된 총 RNA를 유사한 부피의 PBS로 처리한 원숭이와 비교하여 올리고뉴클레오타이드-처리된 원숭이에서 *LPA* mRNA를 측정하기 위해 qRT-PCR 분석하였다. 데이터를 정규화하기 위해, 측정값은 PPIB 및 18S rRNA의 2개의 참조 유전자의 기하 평균을 기준으로 만들었다. 도 11A(28일), 도 11B(56일) 및 도 11C(84일)에 도시된 바와 같이, 표 4에 열거된 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드를 이용한 NHP의 처리는 PBS로 처리된 NHP에 비해 올리고뉴클레오타이드-처리된 NHP로부터의 간 샘플에서 *LPA* mRNA 양의 감소에 의해 결정된 바와 같이 간에서 *LPA* 발현을 저해하였다. 처리된 NHP의 간 샘플에서 플라스미노겐(PLG) mRNA의 양을 또한 결정하였고, 이를 도 11D에 나타내었다. 동일한 NHP 연구로부터, 처리된 NHP로부터의 apo(a) 단백질 혈청을 ELISA에 의해 측정함으로써 *LPA* 발현의 저해도 결정하였다. 도 12에 도시된 바와 같이, PBS로 처리된 NHP와 비교하여 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드로 처리된 NHP에서 혈청 apo(a) 단백질의 상당한 감소가 관찰되었다. 3 개의 투여 전 샘플로부터의 값을 평균화하고, 100%로 설정하고, 데이터를 투여 전 평균과 비교하여 상대값으로 보고하였다. 종합하면, 이들 결과는 NHP를 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드로 처리하면 간에서 *LPA* mRNA의 양이 감소하고 혈청에서 apo(a) 단백질의 양이 감소함을 보여준다.

[0289] 종합하면, 이들 결과는 인간 *LPA* mRNA를 표적화하도록 설계된 GalNAc-접합된 *LPA* 올리고뉴클레오타이드가 생체 내에서 *LPA* 발현을 저해함(처리된 동물에서 *LPA* mRNA 및 apo(a) 단백질의 양의 감소에 의해 결정됨)을 보여준다.

서열 목록

[0291] 하기 핵산 및/또는 아미노산 서열은 위의 개시내용에 언급되어 있으며, 참조를 위해 아래에 제공된다.

표 5

LPA 을리고뉴클레오파이드 서열(변형되지 않음)

을리고뉴클레오파이드	서열 (센스 가타)	서열 번호	서열 (안티센스 가타)	서열 번호
LPA-125	CUGAGCAAAGCCAUGGGUAC AGGA	4	UCCUGUACCACAUUUGCUCA GGU	404
LPA-128	AGCAAAGCCAUGGGUCCAAG AUTG	5	CAAUCUUGGACCACAUUUGC UCA	405
LPA-132	AAGCCAUGUGGUCCAGGAUAG CUAC	6	GUAGCUAUCCUGGACCACAU UUG	406
LPA-133	AGCCAUGUGGUCCAGGAUUA UACC	7	GGUAGUAAUCCUGGACCACAU UUU	407
LPA-134	GCAUGUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	8	UGGUAUCAAUCCUGGACCACAU CUU	408
LPA-135	CCAUGUGGUCCAGGAUUGCAA CCAT	9	AUGGUUGCAAUCCUGGACCACAU GCU	409
LPA-136	CAUGUGGUCCAGGAUUGCUAC CATG	10	CAUGGUAGCAAUCCUGGACCACAU GGC	410
LPA-137	AUGUGGUCCAGGAUUGCUAAC AUGG	11	CCAUGUUAGCAAUCCUGGACCACAU UGG	411
LPA-138	UGUGGUCCAGGAUUGCUACAA UGGT	12	ACCAUUGUAGCAAUCCUGGACCACAU AUG	412
LPA-160	GGUGAUGGACAGAGUUUA GGCA	13	UGCCUUGUAACUCUGUCCAC CAU	413
LPA-190	UCCACCACUGUCACAGGAAAG ACCT	14	AGGUCUUUCCUGUGACAGUGGUG AGU	414
LPA-191	CCACCACUGUCACAGGAAGAA CCTG	15	CAGGUUCUCCUGUGACAGUGGUG GAG	415
LPA-197	CUGUCACAGGAAGGACCUGAC AAGC	16	GCUUGUCAGGUCCUCCUGUGACA GUG	416
LPA-205	GGAAGGACCUGCCAAGCUUAG UCAT	17	AUGACUAGCUUUGGCAGGUCCU CUG	417
LPA-206	GAAGGACCUGCCAAGCUUGAU CATC	18	GAUGAUCAAGCUUUGGCAGGUCC CCU	418
LPA-208	AGGACCUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	19	UAGAUUACCAAGCUUUGGCAGGU UUC	419
LPA-209	GGACCUGCCAAGCUUUGGUCA CUAT	20	AUAGAUGACCAAGCUUUGGCAGGU CUU	420
LPA-210	GACCUGCCAAGCUUUGGUCAAC UATG	21	CAUAGUUGACCAAGCUUUGGCAGGU CCU	421
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUUGGUCAU AUGA	22	UCAUUAUAUGACCAAGCUUUGGCAG UCC	422
LPA-212	CCUGCCAAGCUUUGGUCA CAA	23	GUCAUUGAUGACCAAGCUUUGGCAG CAG	423

[0292]

	UGAC	GUC	
LPA-219	AGCUUGGUCAUCUAUGACAAAC ACAT	24 AUGUGUUGGUCAUAGAUGACCAAGC UUG	424
LPA-225	GUCAUCUAUGACACCCACAUAA ACAT	25 AUGUUUAUGGGUGUCAUAGAUGA CCA	425
LPA-258	CACAGAAAACUACCCAAAUC UGGC	26 GCCAGUAUUUGGUAGUUUUCUGU GGU	426
LPA-261	AGAAAACUACCCAAAUGC CUTG	27 CAAGCUAGCAUUUGGUAGUUUUC UGU	427
LPA-263	AAAACUACCCAAAUGC UGAT	28 AUCRAUCCAGCAUUUGGUAGUUU UCU	428
LPA-269	ACCCAAAUGC UGAA	29 UUCAUUAUCAAGCCAGCAUUUGGG UAG	429
LPA-270	CCCAAUAUGC UGGC	30 GUUCAUGAUCAAGCCAGCAUUUGG GUA	430
LPA-291	GAACUACUGC UGCT	31 AGCAUUUGGAUUC CUGCAGUAGUU CAU	431
LPA-295	UACUGCAGGA UGGG	32 CCACAUCAUC UUGGAUUC CUGCAGU AGU	432
LPA-296	ACUGCAGGA UGGC	33 GCCACUGCAUC UUGGAUUC CUGCAG UAG	433
LPA-298	UGCAGGAA UCCAGA UGCAG	34 CUGCCUCAG CAUC UUGGAUUC CUGC AGU	434
LPA-355	AGGUGGGAG ACUGCA ACGC	35 GCGUCUGGU UUC ACGUAC UCCACC UGA	435
LPA-380	AAUGCUCAG CUGC	36 GCAGUUC UUUC CUGCG UCUGAG CAU UGC	436
LPA-417	GACUGUUAC CCCCGG UCCAAG CCTA	37 UAGGC UUGGA ACCGGG GUACAG CGG	437
LPA-418	ACUGUUAC CCCCGG UUCCAAG AC	38 CUAGGU UUGGA ACCGGG GUACAG UCG	438
LPA-419	CUGUUAC CCCCGG UUCCAAG AC	39 UCUAG UUC UUGGA ACCGGG GUACACA GUC	439
LPA-420	UGUUAC CCCCGG UUCCAAG CAU AGAG	40 CUCUA UUGGA ACCGGG GUAC AGU	440
LPA-421	GUUAC CCCCGG UUCCAAG CCAA GAGG	41 CCCU UUGG C UUGGA ACCGGG GUAA CAG	441
LPA-422	UUAC CCCCGG UUCCAAG CCUAG AGGC	42 GCC CUAG GG GU UUGGA ACCGGG GUAA ACA	442
LPA-423	UAC CCCCGG UUCCAAG CCUAAA GGCT	43 AGC CUU UAG GU UUGGA ACCGGG GU AAC	443
LPA-492	GUGCU ACCA UAGGU AAU AGGT	44 AC UCU UU CCA UAC CA AUG GU AG C AC	444
LPA-493	UGCU ACCA UAGGU AAU UAGT	45 AAC UC U G U CC AU AC CA U A GG U AG C AC U	445
LPA-494	GU UACCA UAGGU AAU UG G G TA	46 UAA AC CU U U GU CC AU AC CA U A GG U AG C AC	446
LPA-495	CU ACCA UAGGU AAU U UAT	47 AUA AC C U C U G U CC AU AC CA U A GG U GU A G C CA	447
LPA-496	UACCA UAGGU AAU U ATC	48 GA U AA AU U C G U CC AU AC CA U A GG U GU A G C CA G C	448

[0293]

LPA-497	ACCAUGGUAAUGGACAGAGAU AUCG	49	CGAUUAUCUCUGUCCAUUACCAUGG UAG	449
LPA-498	CCAUGGUAAUGGACAGAGUAA UCGA	50	UCGAUUACUCUGUCCAUUACCAUG GUA	450
LPA-499	CAUGGUAAUGGACAGAGUUAA CGAG	51	CUCGAUAACUCUGUCCAUUACCAU GGU	451
LPA-500	AUGGUAAUGGACAGAGUUAA GAGG	52	CCUCGUUAACUCUGUCCAUUACCA UGG	452
LPA-501	UGGUAAUGGACAGAGUUAA AGGC	53	CCUCUUAACUCUGUCCAUUACCA AUG	453
LPA-502	GGUAAUGGACAGAGUUAA GGCA	54	UGCCUUGAUAAACUCUGUCCAUUAC CAU	454
LPA-503	GUAAUGGACAGAGUUAA GCAC	55	GUGCCUCGAUAACUCUGUCCAUUAA CCA	455
LPA-523	GGCACAUACUCCACCACUGAC ACAG	56	CUGUGUCAGUGGUGGAGUAUGUGC CUC	456
LPA-563	CUUGGUCAUCUAUGACACCAC ACTC	57	GAGUGUGGUGUCAUAGAUGACCAA GCU	457
LPA-567	GUCAUCUAUGACACCACACAC GCAT	58	AUGCGUGUGUGGUGUCAUAGAUGA CCA	458
LPA-568	UCAUCUAUGACACCACACUAG CATA	59	UAUGCUAGUGUGGUGUCAUAGAUG ACC	459
LPA-569	CAUCUAUGACACCACACUAC AUAG	60	CUAUGUGAGUGUGGUGUCAUAGAU GAC	460
LPA-1208	GCACAUACUCCACCACUGUA CUGG	61	CCAGUUACAGUGGUGGAGUAUGUG CCU	461
LPA-2715	AGCCCCUUAAUGGUUAUACGAG GGAT	62	AUCCCUCGUUAACAAUAGGGGC UGC	462
LPA-2716	GCCCCUUAAUJGUUAUACGAAG GATC	63	GAUCCUUCGUUAACAAUAGGGGG CUG	463
LPA-2827	CCAAGCCUAGAGGCUCUUAAU GAAC	64	GUUCAUAAGGAGGCCUCUAGGCUG GAA	464
LPA-2837	AGGCUCCUUCUGAACAGCAC CAAC	65	GUUGGUGCUUGUUCAGAAGGAGCC UCU	465
LPA-2900	AUGGACAGAGUUUAUCAAGGAA CATA	66	UAUGUUCCUUGAUAAACUCUGUCC UUU	466
LPA-2901	UGGACAGAGUUUAUCAAGGCAC AUAC	67	GUAUGUGCCUUGAUAAACUCUGUCC AUU	467
LPA-2902	GGACAGAGUUUAUCAAGGCAAA UACT	68	AGUAUUUGCCUUGAUAAACUCUGUC CAU	468
LPA-2903	GACAGAGUUUAUCAAGGCACAU ACTT	69	AAGUAUGUGCCUUGAUAAACUCUGU CCA	469
LPA-2904	ACAGAGUUUAUCAAGGCACAAA CUTC	70	GAAGUUUGUGCCUUGAUAAACUCUG UCC	470
LPA-2905	CAGAGUUUAUCAAGGCACAUAC UUCA	71	UGAAGUAUGUGCCUUGAUAAACUCU GUC	471
LPA-3004	UACCCAAAUGCUGGCCUUGAAC AAGA	72	UCUUGUUCAAGCCAGCAUJUGGGU AGU	472
LPA-3007	CCAAAUGCUGGCCUUGAUCAAG AACT	73	AGUUCUUGAUCAAGCCAGCAUUUG GGU	473
LPA-3023	UCAAGAACUACUGCCGAAAC	74	UCUGGUUUUCGGCAGUAGUUCUUG UCU	474

	CAGA	AUC	
LPA-3024	CAAGAACUACUGCCGAAAUAC AGAT	75 AUCUGUAUUUCGGCAGUAGUUCU GAU	475
LPA-3025	AAGAACUACUGCCGAAAUCAA GATC	76 GAUCUUGAUUUCGGCAGUAGUUCU UGA	476
LPA-3027	GAACUACUGCCGAAAUCCAAA UCCT	77 AGGAUUUGGAUUUCGGCAGUAGU UU	477
LPA-3030	CUACUGCCGAAAUCCAGAUAC UGTG	78 CACAGUAUCUGGAUUUCGGCAGUA GUU	478
LPA-3051	UGUGGCAGCCCCUUGGUGUAA UACA	79 UGUAAUACACCAAGGGCUGCCAC AGG	479
LPA-3052	GUGGCAGCCCCUUGGUGUAA ACAA	80 UUGUAAUACACCAAGGGCUGCCA CAG	480
LPA-3053	UGGCAGCCCCUUGGUGUAAA CAAC	81 GUUGUUUAACACCAAGGGCUGCC ACA	481
LPA-3054	GGCAGCCCCUUGGUGUAAUAC AACAA	82 UGUUGUAAACACCAAGGGCUGC CAC	482
LPA-3055	GCAGCCCCUUGGUGUAAUAAA ACAG	83 CUGUUUUUAACACCAAGGGCUG CCA	483
LPA-3056	CAGCCCCUUGGUGUAAUACAA CAGA	84 UCUGUUGUAAACACCAAGGGC GCC	484
LPA-3057	AGCCCCUUGGUGUAAUACAC AGAT	85 AUCUGUUGUAAACACCAAGGGC UGC	485
LPA-3058	GCCCCUUGGUGUAAUACAAAA GATC	86 GAUCUUUUGUAAACACCAAGGG CUG	486
LPA-3059	CCCCUUGGUGUAAUACACAG AUCC	87 GGAUCUGUUGUAAACACCAAGGG GCU	487
LPA-3092	GGUGGGAGUACUGCAACCUAA CACG	88 CGUGUUAGGUUGCAGUACUCCCAC CUG	488
LPA-3093	GUGGGAGUACUGCAACCUGAC ACGA	89 UCGUGUCAGGUUGCAGUACUCCCA CCU	489
LPA-3096	GGAGUACUGCAACCUGACAAG AUGC	90 GCAUCUUGUCAGGUUGCAGUAC CCA	490
LPA-3097	GAGUACUGCAACCUGACACAA UGCT	91 AGCAUUGUGUCAGGUUGCAGUAC CCC	491
LPA-3099	GUACUGCAACCUGACACGAAG CUCA	92 UGAGCUUCUGUGUCAGGUUGCAGUA CUC	492
LPA-3100	UACUGCAACCUGACACGAUAC UCAG	93 CUGAGUAUCGUGUCAGGUUGCAGU ACU	493
LPA-3101	ACUGCAACCUGACACGAUGAU CAGA	94 UCUGAUCAUCGUGUCAGGUUGCAG UAC	494
LPA-3102	CUGCAACCUGACACGAUGCA AGAT	95 AUCUGUGCAUCGUGUCAGGUUGCA GUA	495
LPA-3103	UGCAACCUGACACGAUGCUAA GATG	96 CAUCUUAGCAUCGUGUCAGGUUG AGU	496
LPA-3105	CAACCUGACACGAUGCUAAA UGCA	97 UGCAUUUGAGCAUCGUGUCAGGU GCA	497
LPA-3107	ACCUGACACGAUGCUAGAAG CAGA	98 UCUGCUUCUGAGCAUCGUGUCAG UUG	498
LPA-3108	CCUGACACGAUGCUAGAUAC AGAA	99 UUCUGUAUCUGAGCAUCGUGUCAG GUU	499

[0295]

LPA-3109	CUGACACGAUGCUCAGAUGAA GAAT	100	AUUCUUCAUCUGAGCAUCGUGUCA GGU	500
LPA-3110	UGACACGAUGCUCAGAUGCAG AATG	101	CAUUCUGCAUCUGAGCAUCGUGUC AGG	501
LPA-3111	GACACGAUGCUCAGAUGCAAA AUGG	102	CCAUUUUGCAUCUGAGCAUCGUGU CAG	502
LPA-3112	ACACGAUGCUCAGAUGCAGAA UGGA	103	UCCAUUCUGCAUCUGAGCAUCGUG UCA	503
LPA-3113	CACGAUGCUCAGAUGCAGAAU GGAC	104	GUCCAUUCUGCAUCUGAGCAUCGU GUC	504
LPA-3229	UGCUACUACCAUUAUGGACAG AGTT	105	AACUCUGUCCAUAAUGGUAGUAGC AGU	505
LPA-3230	GCUACUACCAUUAUGGACAAA GUTA	106	UAAACUUUGUCCAUAAUGGUAGUAG CAG	506
LPA-3231	CUACUACCAUUAUGGACAGAG UUAC	107	GUAAACUCUGUCCAUAAUGGUAGUA GCA	507
LPA-3232	UACUACCAUUAUGGACAGAAU UACC	108	GGUAAUUCUGUCCAUAAUGGUAGU AGC	508
LPA-3233	ACUACCAUUAUGGACAGAGAU ACCG	109	GGGUAAUCUCUGUCCAUAAUGGUAG UAG	509
LPA-3234	CUACCAUUAUGGACAGAGUAA CCGA	110	UCGGGUUACUCUGUCCAUAAUGGU GUA	510
LPA-3235	UACCAUUAUGGACAGAGUAC CGAG	111	CUCGGUAACUCUGUCCAUAAUGGU AGU	511
LPA-3236	ACCAUUAUGGACAGAGUUAAC GAGG	112	CCUCGUUAACUCUGUCCAUAAUGG UAG	512
LPA-3257	GAGGCACAUACUCCACCACAG UCAC	113	GUGACUGUGGGAGUAUGUGCCU CGG	513
LPA-3267	CUCCACCACUGUCACAGGAAG AACT	114	AGUUCUUCCUGUGACAGUGGUGGA GUA	514
LPA-3280	ACAGGAAGAACUUGCCAAGAU UGGT	115	ACCAAUCUUGGCAAGUUCUCCUG UGA	515
LPA-3281	CAGGAAGAACUUGCCAAGCAU GGTC	116	SACCAUGCUUGGCAAGUUCUCCU GUG	516
LPA-3282	AGGAAGAACUUGCCAAGCUAG GUCA	117	UGACCUAGCUUGGCAAGUUCUCC UGU	517
LPA-3283	GGAAGAACUUGCCAAGCUUAG UCAT	118	AUGACUAAGCUUGGCAAGUUCUUC CUG	518
LPA-3284	GAAGAACUUGCCAAGCUUGAU CATC	119	GAUGAUCAAGCUUGGCAAGUUCUU CCU	519
LPA-3285	AAGAACUUGCCAAGCUUGGAC AUCT	120	AGAUGUCCAAGCUUGGCAAGUUC UCC	520
LPA-3286	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	121	UAGAUUACCAAGCUUGGCAAGUUC UUC	521
LPA-3287	GAACUUGCCAAGCUUGGUCAU CUAT	122	AUAGAUGACCAAGCUUGGCAAGUU CUU	522
LPA-3288	AACUUGCCAAGCUUGGUCAAC UATG	123	CAUAGUUGACCAAGCUUGGCAAGU UCU	523
LPA-3289	ACUUGCCAAGCUUGGUCAUAAU AUGA	124	UCAUUAUAGACCAAGCUUGGCAAG UUC	524
LPA-3290	CUUGCCAAGCUUGGUCAUCAA 	125	GUCAUUGAUGACCAAGCUUGGCAA 	525

[0296]

	UGAC		GUU	
LPA-3291	UGGCCAAGCUUGGUCAUCUAU GACA	126	UGUCAUAGAUGACCAAGCUUGGCA AGU	526
LPA-3292	UGCCAAGCUUGGUCAUCUAG ACAC	127	GUGUCUUAGAUGACCAAGCUUGGC AAG	527
LPA-3298	GCUUGGUCAUCUAUGACACAA CACC	128	GGUGUUGUGUCAUAGAUGACCAAG CUU	528
LPA-3300	UUGGUCAUCUAUGACACCAAA CCAG	129	CUGGUUUGGUGUCAUAGAUGACCA AGC	529
LPA-3301	UGGUCAUCUAUGACACCAAC CAGC	130	GCUGGUGUGGUGUCAUAGAUGAC AAG	530
LPA-3303	GUCAUCUAUGACACCAACAA GCAT	131	AUGCUUGUGUGGUCAUAGAUGA CCA	531
LPA-3305	CAUCUAUGACACCAACACAA AUAG	132	CUAUGUUGGUGUGGUCAUAGAU GAC	532
LPA-3306	AUCUAUGACACCAACACAGAA UAGT	133	ACUAUUCUGGUGUGGUCAUAGA UGA	533
LPA-3308	CUAUGACACCAACACAGAAA GUCG	134	CGACUUUGCUGGUGUGGUCAUA GAU	534
LPA-3329	GUCCGGACCCCCAGAAAAACUAC CAAA	135	UUUGGUUAGUUUUCUGGGGUCCGA CUA	535
LPA-3330	UCGGGACCCCCAGAAAAACUACAC AAAT	136	AUUUGUGUAGUUUUCUGGGGUCCG ACU	536
LPA-3340	AAAAACUACCCAAAUGCUGAC CUGA	137	UCAGGUCAGCAUUUUGGUAGUUU CUG	537
LPA-3391	GCUGAGAUUCGCCUUGGUAU UACA	138	UGUAAAUACCAAGGGCGAAUCUAG CAU	538
LPA-3392	CUGAGAUUCGCCUUGGUAU ACAC	139	GUGUAUCACCAAGGGCGAAUCUCA GCA	539
LPA-3394	GAGAUUCGCCUUGGUUAC ACCA	140	UGGUGUAACACCAAGGGCGAAUCU CAG	540
LPA-3395	AGAUUCGCCUUGGUUAAA CCAT	141	AUGGUUUUACACCAAGGGCGAAUC UCA	541
LPA-3398	UUCGCCUUGGUUACACAA UGGA	142	UCCAUUGUGUACACCAAGGGCG AUC	542
LPA-3404	CUUGGUGUUACACCAUGGAAC CCAG	143	CUGGGUUCCAUGGUGUACACCA GGG	543
LPA-3405	UUGGUGUUACACCAUGGAUAC CAGT	144	ACUGGUAUCCCAUGGUGUACACCA AGG	544
LPA-3406	UGGUGUUACACCAUGGAUCAC AGTG	145	CACUGUGAUCCCAUGGUGUACACC AAG	545
LPA-3407	GGUGUUACACCAUGGAUCCAA GUGT	146	ACACUUGGUAUCCCAUGGUGUACAC CAA	546
LPA-3409	UGUUACACCAUGGAUCCAAU GUCA	147	UGACAUUGGGAUCCAUUGGUGUAC ACC	547
LPA-3472	GAAUCAAGUGUCCUUGCAAAU CUCA	148	UGAGAUAUUGCAAGGACACUUGAU CUG	548
LPA-3473	AAUCAAGUGUCCUUGCAACAC UCAC	149	GUGAGUGUUGCAAGGACACUUGAU UCU	549
LPA-3474	AUCAAGUGUCCUUGCAACUAU CACG	150	CGUGAUAGUUGCAAGGACACUUGA UUC	550

[0297]

LPA-3584	AUGGACAGAGUUUAUCGAGGAU CATT	151	AAUGAUCCUCGAUAACUCUGUCCA UCA	551
LPA-3585	UGGACAGAGUUUAUCGAGGCAC AUTC	152	GAAUGUGCCUCGAUAACUCUGUCC AUC	552
LPA-3655	ACACCACACUGGCAUCAGAAAG ACAA	153	UUGUCUUCUGAUGGCCAGUGUGGUG UCA	553
LPA-3747	UGGGUGUUUAUACCAUGGAUAC CAAT	154	AUUGGUUAUCCCAUGGUUAACACCA AGG	554
LPA-3748	UGGUGUUUAUACCAUGGAUAC AATG	155	CAUUGUGAUCCCAUGGUUAACACC AAG	555
LPA-3749	GGUGUUUAUACCAUGGAUCCAA AUGT	156	ACAUUUUGGAUCCCAUGGUUAACAC CAA	556
LPA-3750	GUGUUUAUACCAUGGAUCCAA UGTC	157	GACAUUGGGAUCCCAUGGUUAACACA CCA	557
LPA-3773	UCAGAUGGGAGUACUGCAAC UGAC	158	GUCAGUUUGCAGUACUCCCAUCUG ACA	558
LPA-3776	GAUGGGAGUACUGCAACCUAA CACA	159	UGUGUUUAGGUUGCAGUACUCCAU CUG	559
LPA-3777	AUGGGAGUACUGCAACCUGAC ACAA	160	UUGUGUCAGGUUGCAGUACUCCCA UCU	560
LPA-3778	UGGGAGUACUGCAACCUGAAA CAAT	161	AUUGUUUCAGGUUGCAGUACUCC AUC	561
LPA-3779	GGGAGUACUGCAACCUGACAC AATG	162	CAUUGUGUCAGGUUGCAGUACUCC CAU	562
LPA-3840	GGCUGUUUCUGAACAGCAAC AACG	163	CGUUGUUGCUUGUUCAGAACAGC CGU	563
LPA-3844	GUUUCUGAACAGCACCAAAG GAGC	164	GCUCCUUUGGUGCUUGUUCAGAAA CAG	564
LPA-3927	CUCCACCACUGUUACAGGAAG GACA	165	UGUCCUUCCUGUAACAGUGGUGGA GAA	565
LPA-3928	UCCACCACUGUUACAGGAAG ACAT	166	AUGUCUUUCCUGUAACAGUGGUGG AGA	566
LPA-3929	CCACCACUGUUACAGGAAGAA CATG	167	CAUGUUCUCCUGUAACAGUGGUG GAG	567
LPA-3972	GACACCACACUGGCAUCAGAG AACC	168	GGUUCUCUGAUGGCCAGUGUGGUG CAU	568
LPA-3973	ACACCCACACUGGCAUCAGAAA ACCA	169	UGGUUUUCUGAUGGCCAGUGUGGUG UCA	569
LPA-3999	AGAAUACUACCCAAAUGGUAG CCTG	170	CAGGCUACCAUUUGGUAGUAUUC UGU	570
LPA-4000	GAAUACUACCCAAAUGGUGAC UGUA	171	UCAGGUACCAUUUGGUAGUAUU CUG	571
LPA-4001	AAUACUACCCAAAUGGUGGAC UGAC	172	SUCAGUCCACCAUUUGGUAGUAU UCU	572
LPA-4185	UCCUUCUGAAGAAGCACCAAC UGAA	173	UUCAGUUGGUGCUUCUUCAAGAAG AAG	573
LPA-4186	CCUUCUGAAGAAGCACCAAAU GAAA	174	UUUCAUUUGGUGGUUCUUCAAGAAG GAA	574
LPA-4187	CUUCUGAAGAAGCACCAACAG AAAA	175	UUUUCUGUUGGUGGUUCUUCAAGAA GGA	575
LPA-4188	UUCUGAAGAAGCACCAACUA AA	176	GUUUUUAGUUGGUGGUUCUUCAAGA GAGA	576

	AAAC		AGG	
LPA-4189	UCUGAAGAACGCCAACUGAA AACA	177	UGUUUUUCAGUJGGUGCUUCUUCAG AAG	577
LPA-4190	CUGAAGAACGCCAACUGAAA ACAG	178	CUGUUUUUCAGUJGGUGCUUCUCA GAA	578
LPA-4191	UGAAGAACGCCAACUGAAAA CAGC	179	CGUGUUUUUCAGUJGGUGCUUCUUC AGA	579
LPA-4192	GAAGAACGCCAACUGAAAAAC AGCA	180	UGCUGUUUUUCAGUJGGUGCUUCUU CAG	580
LPA-4193	AAGAACGCCAACUGAAAAAA GCAC	181	GUGCUUUUUUCAGUJGGUGCUUCU UCA	581
LPA-4194	AGAACGCCAACUGAAAAACAG CACT	182	AGUGCUGUUUUUCAGUJGGUGCUUC UUC	582
LPA-4195	GAAGCACCAACUGAAAACAA ACTG	183	CAGUGUJGUUUUUUCAGUJGGUGCUU UUU	583
LPA-4196	AAGCACCAACUGAAAACAGA CUGG	184	CCAGUUCUGUUUUUCAGUJGGUGCU UCU	584
LPA-4239	AGGUGAUGGACAGAGUUUAG AGGC	185	GCCUCUAAACUCUGUCCAUCAACC UCG	585
LPA-4269	CUCCACACUACACAGGAAG AACAA	186	UGUUCUUCUCCUGUGAUAGUGGUGGA SAG	586
LPA-4270	UCCACACUACACAGGAAAA ACAT	187	AUGUUUUUCCUGUGAUAGUGGUGG AGA	587
LPA-4271	CCACACUACACAGGAAGAA CATG	188	CAUGUUCUUCUCCUGUGAUAGUGGUG SAG	588
LPA-4272	CACACACUACACAGGAAGAAC AUGT	189	ACAUGUUCUUCUCCUGUGAUAGUGGU GGA	589
LPA-4273	ACCACUACACAGGAAGAAA UGTC	190	GACAUUUUCUUCUCCUGUGAUAGUGG UGG	590
LPA-4274	CCACUACACAGGAAGAACAU GUCA	191	UGACAUGUUCUUCUCCUGUGAUAGUG SUG	591
LPA-4275	CACUACACAGGAAGAACAA UCAG	192	CUGACUUGUUUCUUCUCCUGUGAUAGU GGU	592
LPA-4276	ACUACACAGGAAGAACAU CACT	193	ACUGAUAGUUUCUUCUCCUGUGAUAG UGG	593
LPA-4277	CUAUCACAGGAAGAACAU AGTC	194	GACUGUCAUGUUUCUUCUCCUGUGAU SUG	594
LPA-4278	UAUCACAGGAAGAACAU GUCT	195	AGACUUACAUGUUCUUCUCCUGUGAU AGU	595
LPA-4279	AUCACAGGAAGAACAU UCTT	196	AAGACUGACAUGUUCUUCUCCUGUGA UAG	596
LPA-4280	UCACAGGAAGAACAU CUTG	197	CAAGAUUGACAUGUUCUUCUCCUGUG AUA	597
LPA-4281	CACAGGAAGAACAU UUGG	198	CCAGUGACAUGUUCUUCUCCUGUG GAU	598
LPA-4282	ACAGGAAGAACAU UGGT	199	ACCAAUACUGACAU UGA	599
LPA-4285	GGAAGAACAU UCGT	200	ACGACUAAGACUGACAU CUG	600
LPA-4286	GAAGAACAU CGTC	201	GACGAUCAAGACUGACAU CCU	601

[0299]

LPA-4287	AAGAACAUAGUCAGUCUUGGAC GUCT	202	AGACGUCCAAGACUGACAUGUUCU UCC	602
LPA-4288	AGAACAUAGUCAGUCUUGGUAG UCTA	203	UAGACUACCAAGACUGACAUGUUC UUC	603
LPA-4325	GGCAUCGGAGGAUCCCAUUUA ACTA	204	UAGUAUAAUGGGAUCCUCCGAUGC CAA	604
LPA-4346	ACUAUCCAAAUGCUGGCCUAA CCAG	205	CUGGUUAGGCCAGCAUUUGGAUAG UAU	605
LPA-4517	GCACAGAGGCUCUUCUGAAC AAGC	206	GCUUGUUCAGAAGGCCUCUGUG CUU	606
LPA-4527	UCCUUCUGAACAAAGCACCAAC UGAG	207	CUCAGUUGGUGCUUGUUUCAGAAGG AGC	607
LPA-4528	CCUUCUGAACAAAGCACCAAU GAGA	208	UCUCAUGUGGUGCUUGUUUCAGAAG GAG	608
LPA-4529	CUUCUGAACAAAGCACCAAG AGAA	209	UUCUCUGGUGGUGCUUGUUUCAGAA GGA	609
LPA-4530	UUCUGAACAAAGCACCAUAA GAAA	210	UUUCUUAGGUGGUGCUUGUUUCAGA AGG	610
LPA-4531	UCUGAACAAAGCACCAUGAG AAAA	211	UUUUCUCAGGUGGUGCUUGUUUCAG AAG	611
LPA-4532	CUGAACAAAGCACCAUGAAA AAAG	212	UUUUUUUCAGGUGGUGCUUGUUUCA GAA	612
LPA-4533	UGAACAAAGCACCAUCUGAGAA AAGC	213	GCUUUUCUCAGGUGGUGCUUGUU AGA	613
LPA-4534	GAACAAAGCACCAUCUGAGAAA AGCC	214	GGCUUUUCUCAGGUGGUGCUUGUU CAG	614
LPA-4535	AAACAAAGCACCAUCUGAGAAA GCC	215	GGGCUUUUCUCAGGUGGUGCUUGU UCA	615
LPA-4537	CAAGCACCAUCUGAGAAAAAC CCTG	216	CAGGGUUUUUCUCAGGUGGUGCUU GUU	616
LPA-4538	AAGCACCAUCUGAGAAAAGAC CUGT	217	ACAGGUUUUCUCAGGUGGUGCU UGU	617
LPA-4539	AGCACCAUCUGAGAAAAGCAC UGTG	218	CACAGUGCUUUUCUCAGGUGGUG UUG	618
LPA-4547	CUGAGAAAAAGCCCUGUGGUAC AGGA	219	UCCUGUACCACAGGGCUUUUCUCA GGU	619
LPA-4556	GCCCUUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	220	UGGUAUCAAUCUCCUGGACCACAGGG CUU	620
LPA-4559	CUGUGGUCCAGGAUUGCUAAC AUGG	221	CCAUGUUAGCAAUCUCCUGGACCACA GGG	621
LPA-4611	CUCCACCACUGUCACAGGAAG GACC	222	GGUCCUUUCUCCUGUGACAGUGGUG GGA	622
LPA-4612	UCCACCACUGUCACAGGAAG ACCT	223	AGGUUUUCUCCUGUGACAGUGGUG AGG	623
LPA-4642	UCUUGGUCAUCUAUGAUACAA CACT	224	AGUGUUGUAUCAUAGAUGACCAAG AUU	624
LPA-4643	CUUGGUCAUCUAUGAUACAC ACTG	225	CAGUGUGGUUAUCAUAGAUGACCA GAU	625
LPA-4644	UUGGUCAUCUAUGAUACAAA CUGG	226	CCAGUUUUGGUUAUCAUAGAUGACCA AGA	626
LPA-4645	UGGUCAUCUAUGAUACAC ACAC	227	GCCAGUGUGGUUAUCAUAGAUGACC GCA	627

	UGGC		AAG	
LPA-4646	GGUCAUCUAUGAUACCACAAU GGCA	228	UGCCAUUGUGGUUAUCAUAGAUGAC CAA	628
LPA-4647	GUCAUCUAUGAUACCACACAG GCAT	229	AUGCCUGUGGGUAUCAUAGAUGA CCA	629
LPA-4648	UCAUCUAUGAUACCACACUAG CATC	230	GAUGCUAGUGUGGUUAUCAUAGAUG ACC	630
LPA-4649	CAUCUAUGAUACCACACUGAC AUCA	231	UGAUGUCAGUGUGGUUAUCAUAGAU GAC	631
LPA-4650	AUCUAUGAUACCACACUGGAA UCAG	232	CUGAUUCCAGUGUGGUUAUCAUAGA UGA	632
LPA-4651	UCUAUGAUACCACACUGGCAU CAGA	233	UCUGAUGCCAGUGUGGUUAUCAUAG AUG	633
LPA-4652	CUAUGAUACCACACUGGCAAC AGAG	234	CUCUGUUGGCCAGUGUGGUUAUCAUA GAU	634
LPA-4655	UGAUACCACACUGGCAUAAA GGAC	235	GUCCUUUGAUGCCAGUGUGGUUAUC AUA	635
LPA-4657	AUACCACACUGGCAUCAGAAG ACCC	236	GGGUCUUCUGAUGCCAGUGUGGUUA UCA	636
LPA-4673	AGAGGACCCCAGAAAAACUAC AAAA	237	UUUGGUUAGUUUUUCUGGGGUCCUC UGA	637
LPA-4674	GAGGACCCCAGAAAAACUACAC AAAT	238	AUUGUGUAGUUUUUCUGGGGUCCU CUG	638
LPA-4712	AGAACUACUGCAGGAUCCAG AUTC	239	GAAUCUGGAUUCUGCAGUAGUUC UCG	639
LPA-4715	ACUACUGCAGGAUCCAGAAU CUGG	240	CCAGAUUCUGGAUUCUGCAGUAG UUC	640
LPA-4717	UACUGCAGGAUCCAGAUUA GGGA	241	UCCCAUAAUCUGGAUUCUGCAGU AGU	641
LPA-4718	ACUGCAGGAUCCAGAUUCAG GGAA	242	UCCCCUGAAUCUGGAUUCUGCAG UAG	642
LPA-4719	CUGCAGGAUCCAGAUUCUAG AAAA	243	UUUCCUAGAAUCUGGAUUCUGCA GUA	643
LPA-4720	UGCAGGAAUCCAGAUUCUGAG AAAC	244	GUUUCUCAGARUCUGGAUUCUGC AGU	644
LPA-4721	GCAGGAAUCCAGAUUCUGGAA AACCA	245	UGUUUUUCCAGAAUCUGGAUUCUG CAG	645
LPA-4724	GGAAUCCAGAUUCUGGGAAAC AACC	246	GGUUGUUUCCAGAAUCUGGAUUC CUG	646
LPA-4738	GGGAAACAAACCCUGGUGUUAC ACAA	247	UUGUGUAACACCAGGGUUGUUUC CAG	647
LPA-4739	GGAAACAAACCCUGGUGUUAAA CAAC	248	GUUGUUUAAACACCAGGGUUGUUUC CCA	648
LPA-4771	UGUGUGAGGGAGUACUAC AATC	249	GAUUGUAGUACUCCCACCUACAC ACG	649
LPA-4772	GUGUGAGGGAGUACUGAA AUCT	250	AGAUUUUCAGUACUCCCACCUACA CAC	650
LPA-4774	GUGAGGGAGGAGUACUGCAA CUGA	251	UCAGAUUGCAGUACUCCCACCUCA CAC	651
LPA-4775	UGAGGGAGGAGUACUGCAAAC UGAC	252	GUCAGUUUGCAGUACUCCCACCU ACA	652

[0301]

LPA-4795	CUGACACAAUGCUCAGAAAAA GAAT	253	AUUCUUUUUCUGAGCAUUGUGUCA GAU	653
LPA-4796	UGACACAAUGCUCAGAACAG AATC	254	GAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUGUC AGA	654
LPA-4797	GACACAAUGCUCAGAAACAAA AUCA	255	UGAUUUUGUUUCUGAGCAUUGUGU CAG	655
LPA-4798	ACACAAUGCUCAGAACAGAAA UCAG	256	CUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUG UCA	656
LPA-4799	CACAAUGCUCAGAACAGAAU CAGG	257	CCUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUGU GUC	657
LPA-4800	ACAAUGCUCAGAACAGAAAAC AGGT	258	ACCUGUUUCUGUUUCUGAGCAUUG UGU	658
LPA-4801	CAAUGCUCAGAACAGAAUAA GGTG	259	CACCUUAUUCUGUUUCUGAGCAUU GUG	659
LPA-4802	AAUGCUCAGAACAGAAUCAG GUGT	260	ACACCUGAUUCUGUUUCUGAGCAU UGU	660
LPA-4803	AUGCUCAGAACAGAAUCAAG UGTC	261	GACACUUGAUUCUGUUUCUGAGCA UUG	661
LPA-4804	UGCUCAGAACAGAAUCAGAU GUCC	262	GGACAUUCUGAUUCUGUUUCUGAGC AUU	662
LPA-4806	CUCAGAACAGAAUCAGGUAU CCTA	263	UAGGAUACCUGAUUCUGUUUCUGA GCA	663
LPA-4808	CAGAAACAGAACAGGUAC UAGA	264	UCUAGUACACCUGAUUCUGUUUC GAG	664
LPA-4809	AGAAACAGAACAGGUCAU AGAG	265	CUCUAUGACACCUGAUUCUGUUUC UGA	665
LPA-4810	GAAACAGAACAGGUCCAA GAGA	266	UCUCUUGGACACCUGAUUCUGUUU CUG	666
LPA-4811	AAACAGAACAGGUCCUAG AGAC	267	GUCUCUAGGACACCUGAUUCUGUU UCU	667
LPA-4812	AACAGAACAGGUCCUAAA GACT	268	AGUCUUUAGGACACCUGAUUCUGU UUC	668
LPA-4814	CAGAAUCAGGUCCUAGAAAA CUCC	269	GGAGUUUCUAGGACACCUGAUUC GUU	669
LPA-4816	GAAUCAGGUCCUAGAGAAU CCCA	270	UGGGAUUCUCUAGGACACCUGAU CUG	670
LPA-4818	AUCAGGUGUCCUAGAGACUAC CACT	271	AGUGGUAGUCUCUAGGACACCUGA UUC	671
LPA-4822	GGUGUCCUAGAGACUCCAAU GUTG	272	CAACAUUGGGAGUCUCUAGGACAC CUG	672
LPA-4827	CCUAGAGACUCCCACUGUUUA UCCA	273	UGGAAUAACAGUGGGAGUCUCUAG GAC	673
LPA-4828	CUAGAGACUCCCACUGUUGUA CCAG	274	CUGGAUCAACAGUGGGAGUCUA GGA	674
LPA-4829	UAGAGACUCCCACUGUUGUAC CAGT	275	ACUGGUACACAGUGGGAGUCU AGG	675
LPA-4830	AGAGACUCCCACUGUUGUAC AGTT	276	ACUGUAACACAGUGGGAGUC UAG	676
LPA-4831	GAGACUCCCACUGUUGUCAA GUTC	277	GAACUUGAACACAGUGGGAGUC CUA	677
LPA-4832	AGACUCCCACUGUUGUCCAG	278	GGAACUGGAACACAGUGGGAGUC GAG	678

[0302]

	UUCC		UCU	
LPA-4867	GCUCAUUCUGAAGCAGCACAA ACTG	279	CAGUUUGUGCUGCUUCAGAAUGAG CCU	679
LPA-4868	CUCAUUCUGAAGCAGCACCAA CUGA	280	UCAGUUGGGUGCUGCUUCAGAAUGA GCC	680
LPA-4869	UCAUUCUGAAGCAGCACCAA UGAG	281	CUCAGUUGGGUGCUGCUUCAGAUG AGC	681
LPA-4870	CAUUCUGAAGCAGCACCAA GAGC	282	SCUCAUUUGGUGCUGCUUCAGAAU GAG	682
LPA-4871	AUUCUGAAGCAGCACCAA AGCA	283	UGCUCUGUUGGGUGCUGCUUCAGAA UGA	683
LPA-4872	UUCUGAAGCAGCACCAA GCAA	284	UUGCUCUAGUUGGGUGCUGCUUCAGA AUG	684
LPA-4873	UCUGAAGCAGCACCAA CAAA	285	UUUGCUCAGUUGGGUGCUGCUUCAG AAU	685
LPA-4874	CUGAAGCAGCACCAA AAAC	286	GUUUGUUCAGUUGGGUGCUGCUUC GAA	686
LPA-4875	UGAAGCAGCACCAA AACC	287	GGGUUUUCUCAGUUGGGUGCUGCUUC AGA	687
LPA-4876	GAAGCAGCACCAA ACCC	288	GGGUUUGCUCAGUUGGGUGCUGCUU CAG	688
LPA-4877	AAGCAGCACCAA CCCC	289	GGGGUUUGCUCAGUUGGGUGCUGCU UCA	689
LPA-4912	CAGUGCUACCAUGGU CAGA	290	UCUGGUCAUUACCAUGGUAGCAC GCC	690
LPA-4913	AGUGCUACCAUGGU AGAG	291	CUCUGUCCAUUACCAUGGUAGCAC UGC	691
LPA-4948	ACAUUCUCCACCACUG GGAA	292	UUCUUUGACAGUGGGAGAAUG UGC	692
LPA-4959	CACUGUCACAGGAAGG UCAA	293	UUGACUUGUCCUUCUGUGACAGU GGU	693
LPA-4960	ACUGUCACAGGAAGG CAAT	294	AUUGAUUAUGUCCUUCUGUGACAG UGG	694
LPA-4961	CUGUCACAGGAAGG AATC	295	GAUUGUCAUGUCCUUCUGUGACA GUG	695
LPA-4962	UGUCACAGGAAGG AUCT	296	AGAUUUACAUGUCCUUCUGUGAC AGU	696
LPA-4963	GUACACAGGAAGG UCTT	297	AAGAUUGACAUGUCCUUCUGUGA CAG	697
LPA-4964	UCACAGGAAGG CUTG	298	CAAGAUUGACAUGUCCUUCUGUG ACA	698
LPA-4966	ACAGGAAGGACA UGGT	299	ACCAAUAUUGACAUGUCCUUCUG UGA	699
LPA-4967	CAGGAAGGACA GGTC	300	SACCAUGAUUGACAUGUCCUUC SUG	700
LPA-4968	AGGAAGGACA GUCA	301	UGACCUAGAUUGACAUGUCCUUC UGU	701
LPA-4969	GGAAGGACA UCAT	302	AUGACUAAGAUUGACAUGUCCUUC CUG	702
LPA-4970	GAAGGACA CATC	303	GAUGAUCAAGAUUGACAUGUCCU CCU	703

[0303]

LPA-4971	AAGGACAUGUCAAUCUUGGAC AUCC	304	GGAUGUCCAAGAUUGACAUGUCCU UCC	704
LPA-4972	AGGACAUGUCAAUCUUGGUAA UCCA	305	UGGAUUAACCAAGAUUGACAUGUCC UUC	705
LPA-4973	GGACAUGUCAAUCUUGGUCAU CCAT	306	AUGGAUGACCAAGAUUGACAUGUC CUU	706
LPA-4974	GACAUGUCAAUCUUGGUCAAC CATG	307	CAUGGUUGACCAAGAUUGACAUGU CCU	707
LPA-4975	ACAUGUCAAUCUUGGUCAUAC AUGA	308	UCAUGUAUGACCAAGAUUGACAUG UCC	708
LPA-4976	CAUGUCAAUCUUGGUCAUCAA UGAC	309	SUCAUUGAUGACCAAGAUUGACAU GUC	709
LPA-4977	AUGUCAAUCUUGGUCAUCCAU GACA	310	UGUCAUGGAUGACCAAGAUUGACA UGU	710
LPA-4978	UGUCAAUCUUGGUCAUCCAG ACAC	311	SUGUCUUGGAUGACCAAGAUUGAC AUG	711
LPA-4979	GUCAAUCUUGGUCAUCCAUAA CACC	312	GGGUGUUAUGGAUGACCAAGAUUGA CAU	712
LPA-4980	UCAAUCUUGGUCAUCCAUAGC ACCA	313	UGGGUGUCAUGGAUGACCAAGAUUG ACA	713
LPA-4981	CAAUCUUGGUCAUCCAUAGAAA CCAC	314	SUGGUUUCAUGGAUGACCAAGAUU GAC	714
LPA-4982	AAUCUUGGUCAUCCAUAGAC CACA	315	UGUGGUGUCAUGGAUGACCAAGAU UGA	715
LPA-4983	AUCUUGGUCAUCCAUAGACAA ACAC	316	SUGUGUUGUCAUGGAUGACCAAGA UUG	716
LPA-5048	UGACAAUGAACUACUGCAGGAA AUCC	317	GGAUUUCUGCAGUAGUUCAUUGUC AGG	717
LPA-5049	GACAAUGAACUACUGCAGGAA UCCA	318	UGGAAUUCUGCAGUAGUUCAUUGU CAG	718
LPA-5050	ACAAUGAACUACUGCAGGAAU CCAG	319	CUGGAUUCUGCAGUAGUUCAUUG UCA	719
LPA-5051	CAAUGAACUACUGCAGGAAAC CAGA	320	UCUGGUUUCUGCAGUAGUUCAUU GUC	720
LPA-5052	AAUGAACUACUGCAGGAAUAC AGAT	321	AUCUGUAUUCUGCAGUAGUUCAU UGU	721
LPA-5053	AUGAACUACUGCAGGAAUCAA GATG	322	CAUCUUGAUUCUGCAGUAGUUC UUG	722
LPA-5054	UGAACUACUGCAGGAAUCCAG AUGC	323	SCAUCUGGAUUCUGCAGUAGUUC AUU	723
LPA-5058	CUACUGCAGGAAUCCAGAUAC CGAT	324	AUCGGUAUCUGGAUUCUGCAGUA GUU	724
LPA-5084	CAGGCCCUUGGUGUUUACAA UGGA	325	UCCAUUGUAAAACACCAAGGGCCU GUA	725
LPA-5090	CUUGGUGUUUACCAUGGAAAC CCAG	326	CUGGGGUUCCAUGGUAAAACACCA GGG	726
LPA-5091	UUGGUGUUUACCAUGGAC CAGC	327	SCUGGGUGUCCAUGGUAAAACACCA AGG	727
LPA-5092	UGGUGUUUACCAUGGAC AGCA	328	UGCUGUGGUCCAUGGUAAAACACC AAG	728
LPA-5093	GGUGUUUACCAUGGAC ACAC	329	AUGCUUGGGUCCAUGGUAAAACAC C	729

[0304]

	GCAT		CAA	
LPA-5094	GUGUUUUUACCAUGGGACCCAG CATC	330	GAUGCUGGGGUCCAUGGUAAA CCA	730
LPA-5096	GUUUUACCAUGGACCCCAGAA UCAG	331	CUGAUUCUGGGGUCCAUGGUAAA CAC	731
LPA-5124	GGAGUACUGCAACCUGACGAG AUGC	332	GCAUCUCGUCAUGGUUGCAGUAC CCA	732
LPA-5125	GAGUACUGCAACCUGACGCCAA UGCT	333	AGCAUUGCUGCAGGUUGCAGUAC CCC	733
LPA-5127	GUACUGCAACCUGACGCCAAG CUCA	334	UGAGCUUCGCGUCAGGUUGCAGUA CUC	734
LPA-5128	UACUGCAACCUGACGCCAUC UCAG	335	CUGAGUAUCGCCUCAGGUUGCAGU ACU	735
LPA-5131	UGCAACCUGACGCCAUGC GACA	336	UGUCUUAGCAUCGCCUCAGGUUGC AGU	736
LPA-5136	CCUGACGCCAUGC AGAA	337	UUCUGUGUCAGCAUCGCCUCAG GUU	737
LPA-5137	CUGACGCCAUGC GAAG	338	CUUCUUUGUCAGCAUCGCCUC GGU	738
LPA-5144	GAUGCUCAGACACAGAAGGAA CUGT	339	ACAGUUCCUUUCUGUGUCUGAGCA CGC	739
LPA-5145	AUGCUCAGACACAGAAGGGAC UGTG	340	CACAGUCCCCUUCUGUGUCUGAGCA UCG	740
LPA-5151	AGACACAGAAGGGAC CGCT	341	AGC GAUCACAGUCCCCUUCUGUGUC UGA	741
LPA-5467	GCAUCCUCUUCAUUUGAUU GGGA	342	UCCCCUCAAUCAAAUGAAGAGGA CAC	742
LPA-5468	CAUCCUCUUCAUUUGAUU GGAA	343	UUCCCCUCAAUCAAAUGAAGAGGA GCA	743
LPA-5469	AUCCUCUUCAUUUGAUU GAAG	344	CUUCCUACAAUCAAAUGAAGAGGA UGC	744
LPA-5470	UCCUCUUCAUUUGAUU AAGC	345	GCUUUCACAAUCAAAUGAAGAGGA AUG	745
LPA-5471	CCUCUUCAUUUGAUU AGCC	346	GGCUUUCACAAUCAAAUGAAGAG GAU	746
LPA-5474	CUUCAUUUGAUU CUCA	347	UGAGGUUUCACAAUCAAAUGA GAG	747
LPA-5475	UUCAUUUGAUU UCAA	348	UUGAGUCUUCCCACAAUCAAAUGA AGA	748
LPA-5476	UCAUUUGAUU CAAG	349	CUUGAUGCUUUCCCACAAUCAAAUG AAG	749
LPA-5477	CAUUGAUU AAGT	350	ACUUGUGGUUUCCCACAAUCAAAU GAA	750
LPA-5478	AUUUGAUU AGTG	351	CACUUUAGGUUUCCCACAAUCAAA UGA	751
LPA-5486	GUGGGAAAGCC CGAA	352	UUCGGGUUCCACUUGAGGCUU CAA	752
LPA-5509	AAGAAAUG GUAG	353	CUACAUUGC UCG	753
LPA-5510	AGAAAUG UAGG	354	CCUACUAUG UUC	754

[0305]

LPA-5511	GAAAUGUCCUGGAAGCAUUAU AGGG	355	CCCUAUAAUGCUUCCAGGACAUUU CUU	755
LPA-5513	AAUGUCCUGGAAGCAUUGUAG GGGG	356	CCCCCUACAAUGCUUCCAGGACAU UUC	756
LPA-5514	AUGUCCUGGAAGCAUUGUAG GGGG	357	CCCCCUUACAAUGCUUCCAGGACA UUU	757
LPA-5581	AGAACAAAGGUUUGGAAAGCAC UUCT	358	AGAAGUGCUUCCAAACCUUGUUC UGA	758
LPA-5582	GAACAAGGUUUGGAAAGCAAU UCTG	359	CAGAAUUGCUUCCAAACCUUGUU CUG	759
LPA-5583	AAACAAGGUUUGGAAAGCACAU CUGT	360	ACAGAUGUGCUUCCAAACCUUGU UCU	760
LPA-5584	ACAAGGUUUGGAAAGCACUAC UGTG	361	CACAGUAGUGCUUCCAAACCUUG UUC	761
LPA-5585	CAAGGUUUGGAAAGCACUUAU GUUG	362	CCACAUAAAGUGCUUCCAAACCUU GUU	762
LPA-5586	AAGGUUUGGAAAGCACUUCAG UGGA	363	UCCACUGAAGUGCUUCCAAACCU UGU	763
LPA-5587	AGGUUUGGAAAGCACUUCUAU GGAG	364	CUCCAUAGAAGUGCUUCCAAACCC UUG	764
LPA-5592	UGGAAAGCACUUCUGUGGAAG CACC	365	GGUGCUUCCACAGAAGUGCUUCC AAA	765
LPA-5606	GUGGAGGCACCUUAAAUCAC CAGA	366	UCUGGUGAUAAAAGGUGCCUCA CAG	766
LPA-5616	CUUAAAUAUCCCCAGAGUGGAU GCTG	367	CAGCAUCCACUCUGGGGAUAAA GGU	767
LPA-5618	UAAAUAUCCCCAGAGUGGUAC UGAC	368	GUCAGUACCCACUCUGGGGAUAAA AAG	768
LPA-5628	AGAGUGGGUGCUGACUGCUAC UCAC	369	GUGAGUAGCAGUCAGCACCCACUC UGG	769
LPA-5685	CAAGGUCAUCCUGGGUGCAA CCAA	370	UJGGGUUGCACCCAGGAUGACCU GUA	770
LPA-5694	CCUGGGUGCACACCAAGAAA GAAC	371	GUUCAUUUCUUGGUGUGCACCCAG GAU	771
LPA-5699	GUGCACACCAAGAAGUGAAC UCGA	372	UCGAGUUUCACUUCUUGGUGUGCA CCC	772
LPA-5775	AGCAGAUAUUGCCUUGCUAAA GCTA	373	UAGCUUUAGCAAGGCAAUAUCUG UUG	773
LPA-5776	GCAGAUAUUGCCUUGCUAAAAG CUAA	374	UUAGCUUUAGCAAGGCAAUAUCUG CUU	774
LPA-5777	CAGAUAUUGCCUUGCUAAAAC UAAG	375	CUUAGUUUUAGCAAGGCAAUAUC GCU	775
LPA-5778	AGAUAUUGCCUUGCUAAAAGAU AAGC	376	SCUUAUCUUUAGCAAGGCAAUAUC UGC	776
LPA-5779	GAUAUUGCCUUGCUAAAAGCAA AGCA	377	UGCUUUGCUUUAGCAAGGCAAUA CUG	777
LPA-5780	AUAUUGCCUUGCUAAAAGCUAA GCAG	378	CUGCUUAGCUUUAGCAAGGCAA UCU	778
LPA-5781	UAUUUGCCUUGCUAAAAGCUAG CAGG	379	CCUGCUUAGCUUUAGCAAGGCAA AUC	779
LPA-5813	UCAUCACUGACAAAGUAAAUC AC	380	SCUGGUAUUACUUUGUCAGUGA UG	780

[0306]

	CAGC		ACG	
LPA-5873	GGACUGAAUGUUACAUCACAG GCTG	381	CAGCCUGUGAUGUAACAUUCAGUC CUG	781
LPA-5874	GACUGAAUGUUACAUCACUAG CUGG	382	CCAGCUAGUGAUGUAACAUUCAGU CCU	782
LPA-5875	ACUGAAUGUUACAUCACUGAC UGGG	383	CCCAGUCAGUGAUGUAACAUUCAG UCC	783
LPA-5876	CUGAAUGUUACAUCACUGGAU GGGG	384	CCCCCAUCCAGUGAUGUAACAUUCA GUC	784
LPA-5877	UGAAUGUUACAUCACUGGCAG GGGA	385	UCCCCUGCCAGUGAUGUAACAUUC AGU	785
LPA-5879	AAUGUUACAUCACUGGCUGAG GAGA	386	UCUCCUCAGCCAGUGAUGUAACAU UCA	786
LPA-5902	GAAACCCAAAGGUACCUUUGAG ACTG	387	CAGUCUCAAAGGUACCUUUGGUUU CUC	787
LPA-0190-M1	UCCACCACUGUCACAGGAAG CAGCCGAAAGGCUGC	388	UUUCCUGUGACAGUGGUGGAGG	788
LPA-0501-M1	UGGUAAUGGACAGAGUUUAUG CAGCCGAAAGGCUGC	389	UAUAACUCUGUCCAUUACCAGG	789
LPA-3100-M1	UACUGCAACUGACACGAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	390	UAUCGUGUCAGGUUGCAGUAGG	790
LPA-3286-M1	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAG CAGCCGAAAGGCUGC	391	UACCAAGCUUGGCAAGUUCUGG	791
LPA-3288-M1	AACUUGCCAAGCUUGGUAG CAGCCGAAAGGCUGC	392	UUGACCAAGCUUGGCAAGUUGG	792
LPA-3291-M1	UUGCCAAGCUUGGUCAUCUAG CAGCCGAAAGGCUGC	393	UAGAUGACCAAGCUUGGCAAGG	793
LPA-3584-M1	AUGGACAGAGUUUAUCGAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	394	UCCUCGAUACUCUGUCCAUGG	794
LPA-3585-M1	UGGACAGAGUUUAUCGAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	395	UGCCUCGAUACUCUGUCCAGG	795
LPA-4645-M1	UGGUCAUCUAUGAUACCACAG CAGCCGAAAGGCUGC	396	UGUGGUAUCAUAGAUGACCAGG	796
LPA-4717-M1	UACUGCAGGAUCCAGAAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	397	UAAUCUGGAUUCUGCAGUAGG	797
LPA-5510-M1	AGAAAUGUCCUGGAAGCAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	398	UAUGCUUCCAGGACAUUCUGG	798
LPA-3750-M1	GACAACAGAAUAAAUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	399	UJGGAAUAAAUCUGUUGUCGG	799
LPA-2900-M2	AUGGACAGAGUUUAUCAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	400	UCCUUGGAUACUCUGUCCAUGG	800
LPA-3675-M2	GACAACAGAAUAAAUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	401	UJGGAAUAAAUCUGUUGUCGG	801
LPA-2900-M3	AUGGACAGAGUUUAUCAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	402	UCCUUGGAUACUCUGUCCAUGG	802
LPA-3675-M3	GACAACAGAAUAAAUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	403	UJGGAAUAAAUCUGUUGUCGG	803

[0307]

인간 (Hs) : NM_005577.3 (서열번호 1)	
CTGGGATTGG GACACACTT CTGGGCAGTC CTGGCCAGTC CAAATGGA ACATAAGGAA GTGGTTCTTC TACTTCTTT ATTCCTGAAA TCAGCAGCAC CTGAGCAAAG CCATGTGGTC CAGGATTGCA ACCATGGTGA TGGACAGAGT TATCAGGGCA CGTACTCCAC CACTGTCA GGAAGGACCT GCCAAGCTTG GTCATCTATG ACACCACATC AACATAATAG GACCACAGAA AACTACCCAA ATGCTGGCTT GATCATGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGTGGCAGCT CCTTATTGTT ATACGAGGGA TCCCGGTGTC AGGTGGGAGT ACTGCAACT GACGCAATGC TCAGACCGAG AAGGGACTGC CGTCGCGCCT CCGACTGTTA CCCCCTGGTCC AAGCTAGAG GCTCTTCCCG AAGAACGCTTG GACTGAGCAA AGGCTTGGGG TGCAAGGAGT CTACCATGGT AATGGACAGA GTTATGAGG CACATACCTC ACCACTGTCA CAGGAAGAAC CTGCAAGGCT TGGTCATCTA TGACACCACA CTCGCACTAGT CGGACCCAG AATACTACCC AAATGCTGGC TTGATCATGA ACTACTGCGAG GAATCCAGAT GCTGTGGCAG CTCCCTTATTG TTATACGAGG GATCCGGGTG TCAAGGAGGA TACTGCAAC CTGACGCAAT GTCAGACAGC AGAAGGGACT GCCGTCGCGC CTCCGACTGT TACCCCGTT CCAAGCCTAG AGGCTCTTC CGAACAAAGCA CGGACTGAGC AAAGGCTGG GGTGAGGAG TGCTACCATG GTAATGGACA GAGTTATCGA GGCACACATACT CCACCAACTGT CACAGGAAGA ACCTGCAAG CTTGTCATC TATGACACCA CACTCGCATA GTCGGACCCAC GAAATACTAC CCAAATGCTG GCTTGATCAT GAACACTGC AGGAATCCAG ATGCTGTGGC AGCTCTTAT TGTTATACGA GGGATCCCGG TGTCAAGTGG GAGTAATGCA ACCTGACGCA ATGCTCAGAC GCAGAAGGGA CTGCGCTCGC GCCTCCGACT GTTACCCCGG TTCCAAGCCT AGAGGCTCCT TCCGAACAAAG CACCGACTGA GCAGAGGGCT GGGGTGCAGG AGTGTGCTTA CGGTAAATGGA CAGAGTTATC GAGGCACATA CTCCACCA GTCACACTGGAA GAACCTGCA TCTATGACAC CACACTCGCA TAGTCGGAC CCAGAAATACT ACCCAATGC TGGCTTGTAC ATGAATACT GCAGGAATCC AGATGCTGTG GCAGCTCTT ATTGTATAC GAGGGATCCC GGTGTCAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACG CAATGCTCAG ACAGCAGAAGG GACTGCGCTG GCGCCTCCCGA CTGTTACCCC GGTTCCAAGC CTAGAGGCTC CGCCGAAACA AGCACCGACT GAGCAAAGGC CTGGGGTGCAGA GGAGTGTAC CATGGTAATG GACAGAGTTA TCGAGGCACA TACTCCACCA TGTCACAGG AAGAACCTGC CAAGCTTGGT CATCTATGAC ACCACACTCG CATAGTCGGA CCCCAGAATA CTACCCAAAT GCTGGCTGTA TCATGAACTA CTGCAAGGAAT CCAGATGCTG TGGCAAGCTCC TTATGTTAT ACGAGGGATC CGGGTGTCA GGGGGAGTAC TGCAACCTGA CGCAATGCTC AGACGCAAGAA GGGACTGCGC TCGCGCTCTC GACTGTTAC CGGGTTCCAA GCCTAGAGGC TCCCTCCGAA CAAGCACCGA CTGAGCAAAG CGCTGGGGTG CAGGAGTGC ACCATGGTAA TGGACAGAGT TATCGAGGCA CATACTCCAC CACTGTCACA GGAAGAACCT GCCTAGCTG GTCACTATG ACACCAACT CGCATAGTCG GACCCAGAA TACTACCCAA ATGCTGGCTT GATCATGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGTGGCAGCT CCTTATTGTT ATACGAGGGGA TCCCGGTGTC AGGTGGGAGT ACTGCAACT CAGCAGATGC TCAGACGAG AAGGGACTGC CGTCGCGCCT CGGACTGTTA CCCCGTTCC AAGCCTAGAG GCTCCCTCCG AACAAGCACC GACTGAGC AGGCTGGGG TGCAAGGAGT CTACCATGGT AATGGACAGA GTTATCGAGG CACATACCC ACCAACTGCA CAGGAAGAAC CTGCAAGCT TGGTCATCTA TGACACCA CTCGCATAGT CGGACCCAG AATACTACCC AAATGCTGGC TTGATCATGA ACTACTGCAAG GAATCCAGAT GCTGTGGCAG CTCCCTTATTG TTATACGAGG GATCCGGGTG TGAGGTGGGA GTACTGCAAC CTGACGCAAT GCTCAGCAGC AGAAGGGACT GCGCTCGCGC CTCCGACTGT TACCCCGTT CCAGAGCTAG AGGCTCTTC CGAACAAAGCA CGGACTGAGC AGAGGCTGG GGTCAAGGAG TGCTACCCAG GTAAATGACA GAGTTATCGA GGCACATACT CCACCACTGT CACTGGAGA ACCTGCAAG CTGGTCATC TATGACACCA CACTGCATA GTCGGACCC AGAATACTAC CCAAATGCTG GCTTGTACAT GAACACTGCA AGGAATCCAG ATCCCTGTGGC AGCCCTTAT TGTATACGA GGGATCCCG GGTCAAGGTGG GAGTACTGCA ACCTGACACA ATGCTCAGAC GCAGAAGGGA CTGCCGTCGC GCCTCCAACT ATTACCCCGA TTCCAAGCCT AGAGGCTCCT TCTGAACAAG CACCAACTGA CGAAAGGCCT GGGGTGCAGG AGTGTACCA CGGAAATGG CAGAGTTAC AAGGCACATA CTTCATTACT GTCACAGGA GAACTGCAAG AGCTGGTCA TCTATGACAC CACACTCGCA TAGTCGGACC CGAGCATACT ACCCAATGTC TGGCTTGATC AAGAAACTACT GCCGAATTC AGATCTGTG GCAGCCCTTG GGTGTATAC AACAGATCCC AGTGTCAAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACA CGATGCTCAG ATGCAAGATG GACTGCC GTCCTCTCGA ATGTTATTCT GGCTCCAAGC CTAGAGGCTT TTTTGAAACA AGCACTGACT GAGGAACCC CGGGGTACCA GGACTGCTAC TACCATATG GACAGAGTGA CGGAGGACA TACTCCACCA CTGTCACAGG AAGAACTTGC CAAGCTTGGT CATCTATGAC ACCACAC CATAGTCGA CCCAGAAAAA CTACCCAAAT GCTGGCCTGA CCAGGAACTA CTGCAAGGA CCAGATGCTG AGATTGCCCC TTGGTGTAC ACCATGGATC CCAGTGTCA GGGAGTAC	

[0308]

TGCAACCTGA CACAATGCCT GGTGACAGAA TCAAGTGTCC TTGCAACTCT CACGGTGGTC CCAGATCCAA GCACAGAGGC TTCTCTGAA GAAGCACCAA CGGAGCAAAG CCCGGGGTC CAGGATTGCT ACCATGGTGA TGGACAGAGT TATCGAGGCT CATTCTCTAC CACTGTAC GGAAGGGACAT GTCACTCTTG GTCCTCTATG ACACCAACT GGCACTCAGAG GACAACAGAA TATTATCCAA ATGGTGGCCT GACCAGGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGAGATTAGT CCTTGGTGT ATACCATGGA TCCCAATGTC AGATGGGAGT ACTGCAACCT GACACAATGT CCAGTGCAG AATCAAGTGT CCTTGGCAGC TCCACGGCTG TTCTGAAACA AGCACCAACG GAGCAAAGCC CACAGTCCA GGACTGCTAC CATGGTGTAG GACAGAGTTA TCGAGGCTCA TTCTCCACCA CTGTTACAGG AAGGACATGT CAGTCTGGT CCTCTATGAC ACCACACTGG CATCAGAGAA CCACAGAATA CTACCCAAAT GGTGGCCTGA CCAGGAACTA CTGCAGGAAT CCAGATGCTG AGATTCGCC TTGGTGTAT ACCATGGATC CCAGTGTCAAG ATGGGAGTAC TGCACACTGA CGCAATGTC AGTGTATGGAA TCAAACTCTCC TCACAACTCC CACGGTGGTC CCAGTCCAA GCACAGAGCT CCTTCTGAA GAAGCACCAA CTGAAACAG CACTGGGGTC CAGGACTGCT ACCGAGGTGA TGGACAGAGT TATCGAGGCA CACTCTCAC CACTATCACA GGAAGAACAT GTCACTCTTG GTCGTCTATG ACACCACATT GGCACTGGAG GATCCCATT TACTATCCAA ATGCTGGCCT GACCAGGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGAGATTGCG CCTTGGTGT ACACCATGTC TCCCAGTGT AGGTGGGAGT ACTGCAACCT GACACGATGT CCAGTGCAG AATCGAGTGT CCTCACAACCT CCCACAGTGG CCCCGGTTCC AAGCACAGAG GCTCTCTG AACAAGCACC ACCTGAGAAA AGCCCTGTGG TCCAGGATTG CTACCATGGT GATGGACGGA GTTATCGAGG CATATCCTC ACCACTGTC CAGGAGGAC CTGTCATCT TGGTCATCTA TGATACCAC TGGCCTCATCAG AGGACCCCCAG AAAACTACCC AAATGCTGGC CTGACCGAGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT TCTGGAAAC AACCTGGT TTACACAACC GATCCGTGTG TGAGGTGGAA GTACTGCAAT CTGACACAAT GTCAGAAAC AGAACATCAGGT GTCTCTGAGA CTCCCACGTG TGTTCAGT CCAAGCATGG AGGCTCATTC TGAAGCAGCA CCAACATGAGC AAACCCCTG GGTCCGGCAG TGCTTACCATG GTAATGGCCA GAGTTATCGA GGCACATCTT CCACACTGTG CACAGGAAGG ACATGTCAT CTTGGTCATC CATGACACCA CACCGGCATC AGAGGACCCC AGAAAAACTAC CCAAATGATG GCCTGACAT GAAACTACTGC AGGAAATCCAG ATGCCGATAC AGGCCCTTGG TGTTTACCA TGGACCCAG CATCAGGTGG GAGTACTGCA ACTGACGCG ATGCTCAGAC ACAGAAGGGG CTGTGTCGG TCCCTCGACT GTCTCATCCAGG TTCCAACGCTCCT TCTGAAACAG ACTGTATGTT TGGGAATGGG AAAGGATACC GGGGCAAGAA GGCAACCACT GTTACTGGGA CGCCATGCCA GGAATGGGCT GCCCAAGGAGC CCCATGACA CAGCACGTTT ATTCCAGGGAA CAAATAAATG GGCAGGTCTG GAAAAAAATT ACTGCGCTT GACATCAATG GTCCCTGGT CTACACAATG AATCCCAAGAA AACTTTGTA CTACTGTGAT ATCCCTCTCT GTGCATCTC TTCAATTGAT TGTGGGAAGC CTCAAGTGGAA GCGGAAGAAA TGTCCTGGAA GCATTGTAGG GGGGTGTGTG GCCCAACCCAC ATTCCTGGCC CTGGCAAGTC AGTCTCAGAA CAAGGTTTGG AAAGCCTTC TGTGGAGGGC CCTTAATATC CCCAGAGTGG TGCTGACTG CTGCTCAGT CTTGAAGAAG TCTCAAGGC CTTCATCTA CAAGGTCTAC CTGGGTGCAC ACCAAGAAAGT GAACTCGAA TCTCATGTT AGGAAATAGA AGTGTCTAGG CTGTTCTTGG AGCCCCACACA AGCAGATATT GCCTGCTAA AGCTAAGCAG GCCTGCCGTC ATCACTGACA AAGTAATGCC AGCTTGTCTG CCATCCCCAG ACTACATGGT CACCGCCAGG ACTGAATGT ACATCACTGG CTGGGGAGAA ACCCAAGGTA CCTTGGGAC TGGCCTCTC AAGGAAGGCC AGCTCTTGT TATTGAGAAT GAAGTGTGCA ATCACTATAA GSTATATTGT GCTGACCTT TGGCCAGAGG CACTGACAGT TGCCAGGGTG ACAGTGGAGG GCCTCTGGT TGCTCTGAGA AGGACAAATA CATTTCACAA GGAGTCATT CTGGGGCT TGGCTGTGCA CGCCCCAATA AGCCTGGGT CTATGCTCGT GTTCAAGGT TTGTTACTTGA GATTGAGGGAA ATGATGAGAA ATAATTAAATT GGACGGGAGA CAGAGTGAAG CATCAACCTA CTTAGAAGCT GAAACGTGGG TAAGGATTAA GCATGCTGGA AATAATAGAC AGCAATCAA CGAAGACACT GTTCCCGAGT ACCAGCTATG CCAAACCTTG GCATTGGGG TATTTGGT TATAAGCTT TAAGGTCTG CTGACAAATT CTGTATTAAG GTGTCATAGC TATGACATTT GTTAAAAATA AACTCTGCAC TTATTTGAT TTGA 사이노몰구스 원승이 (Mf) : XM_015448517.1 (서열번호 2)
GATGCTGCAT ACTTAATGTC GAAAGGTTGC TTCATCCAAG AGCCTGGAGT TTTCAGAGAC ACTGTCTGA AACTATGTC TTGAAACTATG TCATTGAAAC TGAAACATG TCCTGAAGCT GGTATTGGC AATACCAAGCG CCTGCAAGCA ACAGCTCGGG TGCACTTAAG ATTTAAATAT TACCCACAGA AGTCTCTGGCT TGCTCTGGAA AACCTTTTGCA TAAACAGAAAG AGCAACATT TTTTTTTTT CTTTCTGGAA ATTTGAAAC AGCATTATTCT CTCAGCCTTA CCTTCCAAAC GTTGCACTTG GAACATTGCT GGGCCCCGGT GAAACAGAAAG CGAACGTCAAG CCAGGCCGGC AGGGGGCGGC AGACCCACAA CCTCGCCGGG CGCCCCTCACCC TCCCTGGGAG GGAGTGTGCA GCTGCCAAAAA TCTCGGGCGG GGTTCACTGC AAGCGACTTC AGCCAGCAGA TGGTCATCT CCTGTGACCG TGTGTACTAC AGACTGTTTC AAAACCGGGC AGGCAATTAA CAATGGGAAT

[0309]

TCTGCCATCA	TCGCTGACAA	AGTCATCCCA	GTTTGTCTGC	CATCCCCAAA	TTATGTGGTC
GCCAACCAGA	CTGAATGTTA	TGTCACTGGC	TGGGGAGAAA	CCCAAGCACT	ACCTGAGCAA
AGCCATGTGG	TCCAGGATTG	CTACCATGGT	GATGGACAGA	GTTATCAAGG	CACATCCTCC
ACCACTGTCA	CAGGAAGGAC	CTGCCAAGCT	TGGTCATCTA	TGGAACCACA	TCAGCATAAT
AGAACACAG	AAAAACTACCC	AAATGTGGC	TTGATCAGGA	ACTACTGCAG	GAATCCAGAT
CCTGTGGCAG	CCCCTTATTG	TTATACGATG	GATCCCAATG	TCAGGTGGGA	GTACTGCAC
CTGACACAAAT	GTCAGAGGC	AGAAGGGACT	GCCGTCGCAC	CTCCGAATGT	CACCCGGTT
CCAGCCTAG	AGGCTCCCTC	CGAACAGCA	CGGACTGAGC	AAAGGCTGGA	GGTGCAGGAG
TGCTACACAG	GTATGGACAA	GAGTTATCGA	GGCACATACT	TCACCACTGT	GACAGGAAGA
ACCTGCCAAG	CTTGGTCATC	TATGACACCG	CACTCTCATA	GTCGGACCCC	GGAAAACCTAC
CCAATGGTG	GCTTGATCAG	GAACACTGTC	AGGAATCCAG	ATCCTGTGGC	AGCCCCTTAT
TGTTATACCA	TGGATCCCA	TGTCAGGTGG	GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGCTCAGAC
GCAGAAGGGG	TTGCCGTAC	ACCTCTGACT	GTTACCCGG	TTCCAAGCCT	AGAGGCCTCT
TCCAAGCAAG	CACCAACTGA	GCAGAACCGCT	GGTGTCCAGG	AGTGTACCA	CGGTAATGGA
CAGAGTTATC	AGGGCACATA	CTTCACCACT	GTGACAGGAA	GAACCTGCCA	AGCTTGGTCA
TCTATGACAC	CACTCTCTCA	TAGTCGTACC	CCAGAAAACCT	ACCCAAATGG	TGGCTTGATC
AGGAACACT	GCAGGAATG	AGATCTGTG	GCAGCCCCCT	ATTGTTATAC	CATGGATCCC
AATGTCAGGT	GGGAGTACTG	CAACCTGACA	CAATGCTCAG	ACGCAGAAGG	GACTGCCGTC
GCACCTCCGA	CTGTCACCC	GTTTCCAAGC	CTAGAGGCTC	CTTCCGAACCA	AGCACCGACT
GAGCAAAAGGC	CTGGGGTCA	GGAGTCTAC	CACGGTAATG	GACAGAGTAA	TCGAGGGCACA
TACTTCACCA	CTGTGACAGG	AAAGAACCTGC	CAAGCTTGGT	CATCTATGAC	ACCGCAGCT
CATAGTCGGA	CCCCGGAAA	CTACCCAAAT	GGTGGCTGAA	TCAGGAACTA	CTGCAAGGAAT
CCAGATCTG	TGGCAGCCCC	TTATTGTTAT	ACCATGGATC	CCAATGTCAG	GTGGGAGTAC
TGCAACCTGA	CAACATGCTC	AGACGAGGAA	GGGACTGCCG	TCGCACCTCC	GAATGTCACC
CCGGATTCCTA	GCCTAGAGGA	TCCTTCTGAG	CAAGCACCAA	CTGAGCAAAG	GCTTGGGTG
CAGGAGTGCT	ACCCACGTTA	TGGACAGAGT	TATCGAGGCA	CATACTTCAC	CACTGTGACA
GGAAAGAACCT	GCCAAGCTTG	GTCATCTATG	ACACCACACT	CTCATAGTCG	GACCCAGAA
AACTACCCAA	ATGCTGGCTT	GGTCAAGAAC	TACTGCCGAA	ATCCAGATCC	TGTGGCAGCC
CCTGGTGTG	ATACAAACGGA	TCCCCAGTGT	AGGTGGGAGT	ACTGCAACCT	GACAGGATGC
TCAGATGCA	AAAGGACTG	TGTTGTGCT	CCAAATATTAA	TTCCGGTTCC	AAGCTTAGAG
GCTTTCTG	AAACAAGAAC	GAETGAGGAA	ACCCCCGGG	TACAGGAGTG	CTACTACCAT
TATGGACAGA	GTATAGAGG	CACATCTCC	ACCACTGTTA	CAGGAAGAAC	TTGCCAAGCT
TGGTCATCTA	TGACACCAC	CCAGCATAGT	CGGACCCCCA	AAAACATATCC	AAATGCTGGC
CTGACACAGA	ACTACTGCA	GAATCCAGAT	GCTGAGATTG	GCCCTTGGTG	TTATACCATG
GATCCCAGTG	TCAGGGGGGA	GTACTGCAAC	CTGACACAAAT	GTCTGGTGAC	AGAATCAAGT
GTCCTTGAAA	CTCTCACAGT	GGTCCCAGAT	CCAAGCACAC	AGGCTTCITC	TGAAGAACCA
CCAACGGGAC	AAAGTCACCC	GGTCCAGGAC	TGCTACCATG	GTGATGGACA	GAGTTATCGA
GGCTCATCT	CCACCACTGT	CACAGGAAGG	ACATGTCAGT	CTTGGTCTC	TATGACACCA
CACTGGCCTC	AGAGGACAAAC	AGAATATTAT	CCAGATGGTG	GCCTGACCAAG	GAACTACTG
AGGAATCCAG	ATGCTGAGAT	TGCCCCTTGG	TGTTATACCA	TGGATCCAG	TGTCAAGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGTCCAGTG	ACAGAAATCAA	GTGTCCTCGC	AACGTCCATG
GCTGTTCTG	AAACAAGCACC	ATGGGAGCAA	AGCCCCGGG	TCCAGGACTG	CTACCATGGT
GATGGACAGA	GTATCGAGG	TTCATTCCTC	ACCACTGTC	CAGGAAGGAC	ATGTCAGTCT
TGGCCCTCTA	TGACACCAC	CTGGCCTCAG	AGGACCATAG	AATACTACCC	AAATGGTGGC
CTGACACAGA	ACTACTGCA	GAATCCAGAT	GCTGAGATTG	GCCCTTGGTG	TTATACCATG
GATCCCAGAG	TCAGATGGGA	GTACTGCAAC	CTGACACAAAT	GTGTCAGTGAT	GGAAATCAAGT
GTCCTTGCAA	CTCCCATGGT	GGTCCCAGTT	CCAAGCACAG	AGGTTTCITC	TGAAGAACCA
CCAACGTAAA	ACAGCCCTGG	GGTCCAGGAC	TGCTACCAA	GTGATGGACA	GAGTTATCGA
GGCACACCT	CCACCACTAT	CACAGGAAGA	ACATGTCAGT	CTTGGTGTG	TATGACACCA
CATCGGCATC	GGAGGATCCC	ATTACGCTAT	CCAAATGCTG	GCCTGACCAAG	GAACATATG
AGAAATCCAG	ATGCTGAGAT	TGCCCCTTGG	TGTTACACCA	TGGATCCAG	TGTCAAGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGTCCAGTG	ACAGAAATCAA	GTGTCCTCAC	AACTCCACG
GTGGTCCGG	TTCCAAGCACC	AGAGGCTCT	TCTGAACAA	CACCACTG	AAAAAGCCCT
GTGGTCCAGG	ATTGCTACCA	TGGTGTGATGGA	CAGAGTTATC	GAGGCACATC	CTCCACCACT
GTCAACAGGA	GGAACTGTC	GTCTTGTCA	TCTATGATAC	CACACTGGCA	TCAAGGAGCC
CCAGAAAAC	ACCCAAATGC	TGGCCTGACC	AGGAACACT	GCAGGAATCC	AGATTCTGGG
AAACAACCT	GTTGTTACAC	GAETGATCAA	TGTGTGAGGT	GGGAGTACTG	CAACCTGACA
CATGCTCAG	AAACAGAAC	AGGTGTCTCA	GAGACTCCCA	CTGTTGTTCC	GGTTCACAGC
ATGGAAGGTC	ATTCTGAAAGC	AGCACCAC	GAGCAAAC	CTGTTGTC	GCAGTCCTAC
CATGGTAAATG	GACAGAGTTA	TGAGGACAA	TTCTCCACCA	CTGTCACAGG	AGGGACATGT

CAATCTTGGT CATCCATGAC ACCACACCAG CATAAGAGGA CCCCCGGAAAAA CCACCCAAAT
GATGACTTGA CAATGAACTA CTGCAGGAAT CCAGATGCTG ACACAGGCC TTGGTGTGTT
ACCATGGACC CCAGCGTCAG CGGGGAGTAC TGCAACCTGA CGCGATGCTC AGACACAGAA
GGGACTGTGG TCACACCTCC GACTGTTATC CGGGTCCCAA GCCTAGAGGC TTCTCTGAA
CAAGCATCCT CTTCAATTGA TTGTGGGAAG CCTCAAGTGG AGCCAAAGAA ATGTCCTGGA
AGCATTGTAG GTGGGTGTGT GGCCCCACCA CATTCTGGC CCTGCAAGT CAGTCTTAGA
ACAAGGTTG GAAAGCACTT CTGTGGAGGC ACCTTAATAT CCCCAGAGTG GGTGCTGACT
GCTGCTTGCT GTTGGAGAC CCTCTCAAGG CCTTCTTCT ACAAAGTCAT CCTGGGTGCA
CACCAAGAAG TGAAATCTGA ACTTCACGTT CAAGAAATAG AAGTGTCTAG GTTGTCTTG
GAGCCCCATAG GAGCAGATAT TGCCTTGCTA AAGCTAAGCA GGCCTGCCAT CATCACTGAC
AAAGTAATCC CAGCCTGCTC CGCGTCTCCA ATTACGTGA TCACCGCTG GACTGAATGT
TACATCACTG GCTGGGGAGA AACCCAAGGT ACCTTGGGGG CTGGCCTTCA AAGGAAGCC
CAGCTTCTAG TGATTGGAGAA TCAAGTGTGC ATTACTACAG ATTTCTGAA TGGAGAGTC
AAATCCACCG AGCTCTGTGC TGGGCATTG GCCGGAGGC CTGACAGATG CCAGGGTGC
AGTGGAGGGC CTGTGGTTG CTTCGACAAG GACAAATACA TTTTACGAGG AATAACTCT
TGGGGTCTG GCTGTGATG CCCCAATAAG CCTGGTGTGAT ATGTTCTGTT TTCAAGCTT
GTCACTTGGG AATGAGGGAGT GATGAGAAAT ATTAAATTGA ACAAGAGACA GAGTGAAGCA
TTGACTCACC TAGAGGCTAG AATGGGGTA GGGATTAGG ACGCTGGAAA TAACGGACAG
TAATCAAACG AAGACACTGT CCCAGCTAC CAACTATGCC AAACCTCAGC ATTTTGGTA
TTATTGTGA TAAGCTTTG CCGTCTGACT GCTGGTTCT CCAATAAGGT GACATAGCTA
TGCCATTGTT AAAAATAAA CTCTGACTT ATTTGATTGAGTAA
례서스 원증이: XM_028847001.1 (서열번호 3)
AGCCTTGCCT TTGAAATGTT CCAGTTGGAA CATTGCTGGG CAGCGTGC AAGGAGCGA
ACGTCAGCCG GGGCGGCAGG GGGCAGCAGA CCCCACACTT TGTCCATGCC TCAGGTGGGA
GGAAAGTGTCC GGCTCCAGAA ACUTGCCTGC GGCTTTATCC CAAGCGACTT CAGCCAGCAG
ACGGTTCATG TCTGTGAGTACG CAAAATACG AGTCTGCTCA TCATGCTGA CAAAGTCATC
CCAGTTGTC TGCCATCCCC AAATTATGCG ATCGCAACCC AGACTGAATG TTATGTCACT
GGCTGGGGAG AACCCAAGC ACTACCTGAG CAAAGCCATG TGGTCCAGGA TTGCTACCAT
GGTGATGGAC AGAGTATCA AGGCACATCC TCCACCACTG TCACAGGAAG GACCTGCCAA
GCTGGTCAT CSTATGAAAC ACATCAGCAT AATAGAACCA CAGAAAACCTA CCCAAATGCT
GGCTTGTATC GGAACACTTG CAGGAATCTCA GATCCCTGTG CAGCCCTTA TTGTTATACG
ATGGATCCCA ATGTCAGGTG GGAGTACTGC AACCTGACAC AATGTCAGA CGCAGAAGGG
ACTGCCGTG CACCTCCGAA TGTCAACCCCG GTTCAAGGCC TAGAGGCTCT TTCCGAACAA
GCACCGACTG AGCAAAAGCC TGGGGTGCAG GAGTGTACCG ACGTAATGG ACAGAGTTAT
CGAGGCACAT CTATCACCAC TGTGACAGGA AGAACCTGCC AAGCTTGGTC ATCTATGACA
CCACATTCTC ATAGTCGTAC CCCAGAAAAC TACCCAAATG GTGGCTTGTAT CAGGAACCTAC
TGCAAGGAATC CAGATCTGT GGCAGCCCT TATTGTTATA CCATGGATCC CAATGTCAGG
TGGGGAGTACT GCAACCTGAC ACAATGCTCA GACGCAGAAG GGACTGCCG CGCACCTCCG
ATATGTCACCC CGGTTCCAAG CCTAGAGGCT CCTTCCGAAC AAGCACCGAC TGAGCAAAGG
CCTGGGGTGC AGGAGTGTCA CCAAGCTTGG TCATCTATGA CACCACATTC TCATAGTCGT
ACTGTGACAG GAAGAACCTG CCAAGCTTGG TCATCTATGA CACCACATTC TCATAGTCGT
ACCCCAGAAA ACTACCCAAA TGGTGGCTTG ATCAGGAACCT ACTGAGGAA TCCAGATCCT
GTGGCAGCCC CTATTGTTA TACCATGGAT CCAATGTCA GGTGGGAGTA CTGCAACCTG
ACACAATGCT CAGACCGAGA GGGGACTGCC GTCGCACCTC CGACTGTAC CCCGGTTCCA
AGCCTAGAGG CTCTCTTGA GCAAGCACCG ACTGAGCAA GGCCTGGGGT GCAGGAGTGC
TACCAAGGTA ATGGACAGAG TTATCGAGGC ACATACCTCA CCACTGTGAC AGGAAGAACCC
TGCAAGGACTT GGTCAATCTA GACACCGCAC TCTCATAGTC GGACCCCGGA AAACATACCCA
ATGGTGGCT TGATCAGGA CTACTGCGAG AATCCAGATC CTGTGGCAGC CCCTTATGTT
TATACGATGG ATCCCCATGT CAGGTGGAG TACTGCAAC TGACACAATG CTCAGACGCA
GAAGGGACTG CGGTCCGACC TCGGAATGTC ACCCCGGTTC CAAGCCTAGA GGCTCTTCC
GAACAAGCAC CGACTGAGCA AAGGCCCTGG GTGCAGGAGC GCTACCAAGG TAATGGACAG
AGTTATCGAG GCACATACCTT CACCACTGTG ACAGGAAGAA CCTGCCAAGC TTGGTCTATCT
ATGACACCGC ACTCTCATAG TCGGACCCCG GAAAACCTAC CAAATGGTGG CTTGATCAGG
AACTACTGCA GGAATCCAGA TCTGTGGCA GCCCCCTTATG GTTATACGAT GGATCCCAAT
GTCAAGGTGGG AGTACTGCAA CCTGACACAA TGCTCAGACAG CAGAAGGGAC TGCCGTGCA
CCTCCGAATG TCAACCCCGGT TCCAAGCTA GAGGCTCTT CCGAACAAAGC ACCAACTGAG
CAAAGGCTG GGNTGCAGGA GTGCTACCAT GGTAATGGAC AGAGTTATCG AGGCACATAC
TTCACCACTG TGACAGGAAG AACCTGCCAA GTTGGTCTAT CTTGATGACCC GCACTCTCAT
AGTCGGACCC CGGAAAACCTA CCAAAATGGT GGCTTGTATCA GGAACACTG CAGGAATCCA
GATCCCTGTGG CAGCCCCCTTA TTGTTATACC ATGGATCTCA ATGTCAGGTG GNAGTACTGC

AACCTGACAC AATGCTCAGA CGCAGAAGGG ACTGCCGTCG CACCTCCGAC TGTCAACCCCG
 GTTCCAAGCC TAGAGGCTCC TTCGAGCAAG GCACCGACTG AGCAAAGGCC TGGGNTGCAG
 GAGTGTACCG ACGGTAATGG ACAGAGTTAT CGAGGCACAT ACTTCACCAAC TGTGACAGGA
 AGAACCTGCC AAGCTTGGTC ATCTATGACA CGCAGACTCTC ATAGTCGGAC CCCGGAAAAC
 TACCCAAATG GTGGCTTGAT CAGGAATCTAC TGCAAGGACT CAGATCTGTG GGCAGCCCT
 TATTGTTATA CGATGGATCC CAATGTCAGG TGGGAGTACT GCAACCTGAC ACAATGCTCA
 GACCGAAGG GGACTGCCGT CGCACCTCCG AATGTCACCC CGGTTCAAGG CCTAGAGGCT
 CCTCCGAAAC AGGCACCGAC TGAGCAAAGG CCTGGGGTGC AGGAGTGC CCACGGTAAT
 GGACAGAGTT ATCGAGGCAC ATACTTCACC ACTGTGACAG GAAAGACCTG CCAAGCTTGG
 TCATCTATGA CACCGCAGTC TCATAGTCGC ACCCCGGAAA ACTACCCAAA TGGTGGCTTG
 ATCAGGAACCT ACTGCAAGGAA TCCAGATCTC GTGGCAGGCC CTTATGTTA TACCATGGAT
 CCCAATGTC AAGCTGGAGTG CTGCAACCTG ACACAATGCT CAGACGAGA AGGGACTGCC
 GTGCAACCTC CGAATGTCAC CCCGGTTCA AGCCTAGAGG CTCCCTCTGA GCAAGCACCA
 ACTGAGCAAAGG GGCTTGGGGT GCAGGGAGTGC TACCAAGTA ATGGACAGAG TTATCAGGGC
 ACATACTTCA CCACTGTGAC AGGAAGAAC TGCCAAGCTT GGTCACTAT GACACCCACAC
 TCTCATGTC GGAACCCAGA AAACTACCCAA ATATGCTGGCT TGGTCAAGAA CTACTGCCGA
 AATCCAGATC CTGTCAGCAGG CCCCCTGGTGT TATACAACCGG ATCCCAGTGT CAGGTTGGAG
 TACTGCAACC TGACACGATG CTCAGATGCA GAAGGGACTG CTGTCACTGCC TCCAATATT
 ATTCCGGTTC CAAGCCTAGA GGCTTTCTT GAACAAAGAAC CTACTGAGGA AACCCCCGGG
 GTACAGGAGT GCTACTTCA TTATGACAG AGTTATGAG GCACATACTC CACCACTGTT
 ACAGGAAGAA CTGCAAGGAGG TTGGTCACTC ATGACACCCAC ACCAGCATAG TCGGACCCCA
 AAAAAACTATC CAAATGCTGG CCTGACCAAGG AACTACTGCA GGAATCCAGA TGCTGAGATT
 CGCCCTTGGT GTTATACCAT GGATCCCAAGT GTCAAGTGGG AGTACTGCAA CCTGACACAA
 TGTCTGGTGA CAGAATCAAG TGTCTTGAA ACTCTCACAG TGGTCCAGA TCCAAGCACA
 CAGGCTTCTT CTGAAGAACG ACCAACAGGAG CAAAGTCCCG AGGTCCAGGA CTGCTACCAT
 GGTGATGGAC AGAGTTATCG AGGCTCATTC TCCACCACTG TCACAGGAAG GACATGTCAG
 TCTTGGTCTT CTATGACACC ACACTGGCAT CAGAGGAACA CAGAATATTA TCCAGATGGT
 GGCGATGCCA GGAACACTG CAGGATCTCA GATGCTGAGA TTGCCCCCTG GTGTTATACC
 ATGGATCCCA GTGTCAGGTG GGAGTACTGC AACCTGACAC AATGTCAGT GACAGAATCA
 AGTGTCTCG CAACGTCATC GGCTGTTCTG GAACAGCAGC CAATGGAGCA AACCCCCGGG
 GTCCAGGACT GCTACCATGG TGATGGACAG AGTTATGAG GTTCATTCTC CACCACTGTC
 ACAGGAAGAA CATGTCAGTC TTGGTCTCTC ATGACACCCAC ACTGGCCTCA GAGGACCCATA
 GAATACTACC CAAATGGTGG CCTGACCAAGG AACTACTGCA GGAATCCAGA TGCTGAGATT
 CGCCCTTGGT GTTATACCAT GGATCCCAAGT GTCAAGTGGG AGTACTGCAA CCTGACACAA
 TGTCTGGTGA TGAATCAAG TGTCTTGCA ACTCCCATGG TGGTCCAGT TCCAAGCAGA
 GAGGTTTCTT CTGAAGAACG ACCAACTGAA AACAGCCCTG GGGTCCAGGA CTGCTACCAA
 GGTGATGGAC AGAGTTATCG TCCACCACTA TCACAGGAAG AACATGTCAG
 TCTTGGTGT CTATGACACC ACATGGCAT CGGAGGATTC CATTACGCTA TCCAATGCT
 GGCTGACCA GGAACATTG CAGAATCCA GATGCTGAGA TTGCCCCCTG GTGTTACACC
 ATGGATCCCA GTGTCAGGTG GGAGTACTGC AACCTGACAC AATGTCAGT GACAGAATCA
 AGTGTCTCA CAACCTCCAC GGTGGTCCCG GTTCTGAAAGC CAGAGGCTCC TTCTGAAACAA
 GCACCACTCG AGAAAAGCCC TGTGGTCCAG GATTGCTACG ATGGTGGATGG AGAGATTT
 CGAGGCACAT CCTCCACCCAG TGTCACAGGA AGGAACGTG AATCTTGGT ATCTATGATA
 CCACACTGGC ATCAGAGGAC CCCAGAAAATC TACCCAAATG CTGGCTGAC CAGGAACCTAC
 TGCAGGAATC CAGATCTGG GAAACACCC TGGTCTTACA CGACTGATCC ATGTTGAGG
 TGGGAGTACT GCAACCTGAC ACAAATGTC AAAACAGAAT CAGGTTCTC AGAGACTCCC
 ACTGTTGTTG CGGTTCCAAG CATGGAAGCT CATTCTGAAG CAGCACCAAC TGAGCAAACC
 CCTGTGGTCC AGCAGTGCTA CCAATGCTAAT GGACAGAGT ATCGAGGGAC ATTCTCACC
 ACTGTCACAG GAAGGACATG TCAATCTGG TCATCCATGAA CACCAACCCA GCATAAGAGG
 ACCCCGGAAA ACCACCCAAA TGATGACTTG ACAAATGACT ACTGCAGGAA TCCAGATGCT
 GACACAGGCC CTGGTGTGTT TACCATGGAC CCCAGGTCA GGCAGGGAGTA CTGCAACTCG
 ACACGATGCT CAGACACAGA AGGGACTGTG GTCAACACTC CGACTGTTAT CCCGGTTCCA
 AGCTAGAGG CTCCCTCTGA ACAAACATCC TCTTCATTG ATTGTTGGAA GCCTCAAGTG
 GAGCCAAAGA ATATGCTCTGG AAGCATGTA GGTGGTGTG TGGCCCCACCC ACATTCTGG
 CCTGGCAAG TCAGTCTTAG ACAAAGTTG GGAAAGCAGT TCTGTTGGAGG CACCTTAATA
 TCCCCAGAGT GGGTGTGAC TGCTGCTTC TGCTGGAGA CGTTCTCAAG GCCTTCTTC
 TACAAGGTC AATCTGCTGAC ACACAAAGAA GTGAATCTCG AATCTCATG TCAAGAAATA
 GAAGTGTCTA GGTTGGTCTA GGAGCCCTATA GGAGCAGATA TTGCTTGTG AAAGCTAAGC
 AGGGCTGCCA TCAATCACTGA CAAAGTAATC CCAGCTGTC TGCCCTCTCC AAATTACGT
 ATCACCGCCT GGACTGAATG TTACATCACT GGCTGGGGAG AAACCCAAAGG TACCTTGGG

GCTGGCCTTC TCAAGGAAGC CCAGCTTCAT GTGATTGAGA ATACAGTGTG CAATCACTAC
 GAGTTTCTGA ATGGAAAGAT CAAATCCACT GAGCTCTGTG CTGGCATTG GGCGGGAGGC
 ACTGACAGAT GCCAGGGTGA CAATGGAGGG CCTGTTGTTT GCTTCGACAA GGACAAATAC
 ATTTTACGAG GAATAACTTC TTGGGCTCTG GGCTGTGCTAT GCCCCAATAAA GCCTGGTGT
 TATGTTCTG TTTCAGCTT TGTCACTTGG ATTGAGGGAG TGATGAGAAA TAATTAAATTG
 AACAAAGAGAC AGAGTGAAGC ATTGACTCAC CTAGAGGCTA GAATGGGGGT AGGGATTAG
 CACGCTGGAA ATAACGGACA GAAATCAACG GAAGACACTG TCCCCAGCTA CCAACTATGC
 CAAACCTCAG CATTGGTGTG ATTATGTTGATA ATAAGCTTTT CTCAGTGTGAC TGCTGGGTT
 TCCAATAAGG TGACATAGCT ATGCCATTG TTAAAAATAAA ACTCTGTACT TATTTGATT
 TGAGTAAA

[0312]

[0313]

표 6

LPA 을리고뉴클레오타이드 서열(변형됨)

을리고뉴클레오타이드	서열 (센스 가닥)	서열 번호	서열 (안티센스 가닥)	서열 번호
LPA-0190-M1	[mUs] [mC] [mC] [mA] [mC] [mC] [mA] [fC] [fU] [fG] [fU] [mC] [mA] [mC] [mA] [mG] [mG] [mA] [mA] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	388	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fUs] [fUs] [fC] [fC] [mU] [fG] [mU] [mG] [fA] [mC] [mA] [mG] [fU] [mG] [mA] [mG] [mU] [mG] [mAs] [mGs] [mG]	788
LPA-0501-M1	[mUs] [mG] [mG] [mU] [mA] [mA] [mU] [fG] [fG] [fA] [fC] [mA] [mG] [mA] [mG] [mU] [mU] [mA] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	389	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fAs] [fUs] [fA] [fA] [mC] [fU] [mC] [mU] [fG] [mU] [mC] [fA] [mU] [mU] [mA] [mC] [mC] [mAs] [mGs] [mG]	789
LPA-3100-M1	[mUs] [mA] [mC] [mU] [mG] [mC] [mA] [fA] [fC] [fC] [fU] [mG] [mA] [mC] [mA] [mC] [mG] [mA] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	390	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fAs] [fUs] [fC] [fG] [mU] [fG] [mU] [mC] [fA] [mG] [mG] [mU] [fU] [mG] [mC] [mA] [mG] [mU] [mAs] [mGs] [mG]	790
LPA-3286-M1	[mAs] [mG] [mA] [mA] [mC] [mU] [mU] [fG] [fC] [fC] [fA] [mA] [mG] [mC] [mU] [mG] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-	391	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fAs] [fCs] [fC] [fA] [mA] [fG] [mC] [mU] [fU] [mG] [mG] [mC] [fA] [mA] [mG] [mU] [mC] [mUs] [mGs] [mG]	791

[0314]

	GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]		
LPA-3288-M1	[mAs] [mA] [mC] [mU] [mU] [mG] [mC] [fC] [fA] [fA] [fG] [mC] [mU] [mU] [mG] [m G] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG]] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC]] [mG] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]	392	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fUs] [fGs] [fA] [fC] [m C] [fA] [mA] [mG] [fC] [mU] [m U] [mG] [fG] [mC] [mA] [mA] [m G] [mU] [mUs] [mGs] [mG]
LPA-3291-M1	[mUs] [mU] [mG] [mC] [mC] [mA] [mA] [fG] [fC] [fU] [fU] [mG] [mG] [mU] [mC] [m A] [mU] [mC] [mU] [mA] [mG]] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC]] [mG] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]	393	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fAs] [fGs] [fA] [fU] [m G] [fA] [mC] [fA] [mA] [m G] [mC] [fU] [mU] [mG] [mG] [m C] [mA] [mAs] [mGs] [mG]
LPA-3584-M1	[mAs] [mU] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fG] [fU] [mU] [mA] [mU] [mC] [m G] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG]] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC]] [mG] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]	394	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fCs] [fCs] [fU] [fC] [m G] [fA] [mU] [mA] [fA] [mC] [m U] [mC] [fU] [mG] [mU] [mC] [m C] [mA] [mUs] [mGs] [mG]
LPA-3585-M1	[mUs] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [mG] [fA] [fG] [fU] [fU] [mA] [mU] [mC] [mG] [m A] [mG] [mG] [mC] [mA] [mG]] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC]] [mG] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]	395	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fGs] [fCs] [fC] [fU] [m C] [fG] [mA] [mU] [fA] [mA] [m C] [mU] [fC] [mU] [mG] [mU] [m C] [mC] [mA] [mGs] [mG]
LPA-4645-M1	[mUs] [mG] [mG] [mU] [mC] [mA] [mU] [fC] [fU] [fA] [fU] [mG] [mA] [mU] [mA] [m C] [mC] [mA] [mC] [mA] [mG]] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC]] [mG] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]	396	[Me 포스페이트-4O- mUs] [fGs] [fUs] [fG] [fG] [m U] [fA] [mU] [mC] [fA] [mU] [m A] [mG] [fA] [mU] [mG] [mA] [m C] [mC] [mA] [mGs] [mG]

LPA-4717-M1	[mUs] [mA] [mC] [mU] [mG] [mC] [mA] [fG] [fG] [fA] [fA] [mU] [mC] [mC] [mA] [mG] [mA] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	397	[Me 포스페이트-4O-mUs] [fAs] [fAs] [fU] [fC] [mU] [fG] [mG] [mA] [fU] [mU] [mC] [mC] [fU] [mG] [mA] [mG] [mG] [mU] [mAs] [mGs] [mG]	797
LPA-5510-M1	[mAs] [mG] [mA] [mA] [mA] [mU] [mG] [fU] [fC] [fC] [fU] [mG] [mA] [mA] [mG] [mC] [mA] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	398	[Me 포스페이트-4O-mUs] [fUs] [fUs] [fG] [fC] [mU] [fU] [mC] [fA] [mG] [mG] [mA] [fC] [mA] [mU] [mU] [mU] [mC] [mUs] [mGs] [mG]	798
LPA-3750-M1	[mGs] [mA] [mC] [mA] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fA] [fU] [mA] [mU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	399	[Me 포스페이트-4O-mUs] [fUs] [fGs] [fG] [fA] [mU] [fA] [mA] [mU] [fA] [mU] [mU] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mU] [mG] [mU] [mCs] [mGs] [mG]	799
LPA-2900-M2	[mAs] [mU] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fG] [fU] [mA] [mU] [mA] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	400	[Me 포스페이트-4O-mUs] [fCs] [fC] [fU] [fU] [mG] [fA] [mU] [mA] [fA] [mC] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mC] [mC] [mA] [mUs] [mGs] [mG]	800
LPA-3675-M2	[mGs] [mA] [mC] [mA] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fA] [fU] [mA] [mU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [ademA-GalNAC] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	401	[Me 포스페이트-4O-mUs] [fUs] [fG] [fG] [fA] [mU] [fA] [mA] [mU] [fA] [mU] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mU] [mG] [mU] [mCs] [mGs] [mG]	801
LPA-2900-M3	[mAs] [mU] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fG] [fU] [mA] [mU] [mA] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG] [mC] [mG] [mG] [mG]	402	[Me 포스페이트-4O-mUs] [fCs] [fC] [mU] [fU] [mG] [fA] [mU] [mA] [fA] [mC] [mU]	802

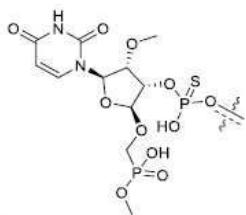
[0316]

][mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]][mC] [fU] [mG] [mU] [mC] [mC]][mA] [mUs] [mGs] [mG]	
LPA-3675-M3	[mGs] [mA] [mC] [mA] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fA] [fU] [mA] [mU] [mU] [mA] [m U] [mC] [mC] [mA] [mA] [mG]] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [ademA- GalNAC] [mG] [mG] [mC] [m U] [mG] [mC]	403 [Me 포스페이트-4O- mUs] [fUs] [fG] [mG] [fA] [mU]] [fA] [mA] [mU] [fA] [mU] [mU]] [mC] [fU] [mG] [mU] [mU] [mG]] [mU] [mCs] [mGs] [mG]	803

[0317]

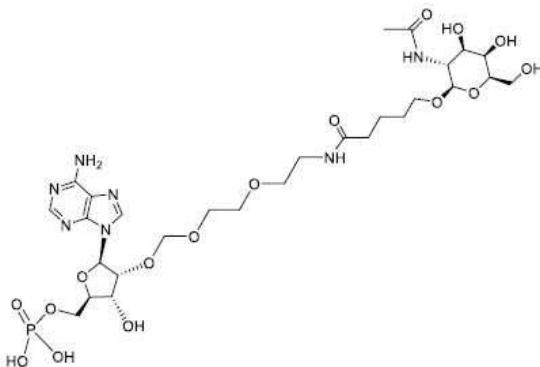
표 6에서의 수정사항:

mC, mA, mG, mU = 2'-OMe 리보뉴클레오사이드; fA, fC, fG, fU = 2'-F 리보뉴클레오사이드; s = 포스포로티오에이트; Me포스포네이트-40-mUs =



[0320]

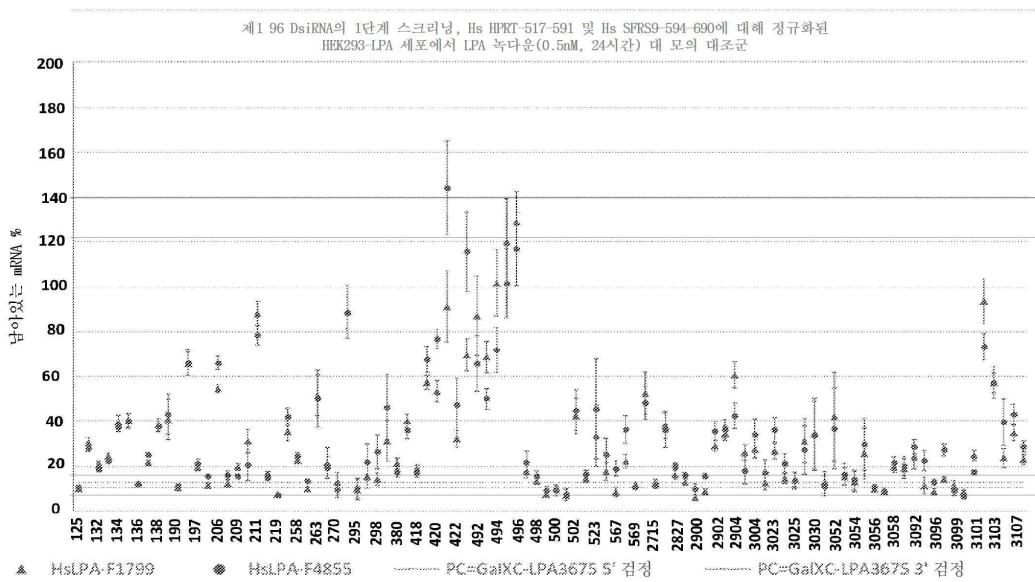
ademA-GalNAc = 아데닌 뉴클레오타이드에 부착된 GalNAc:



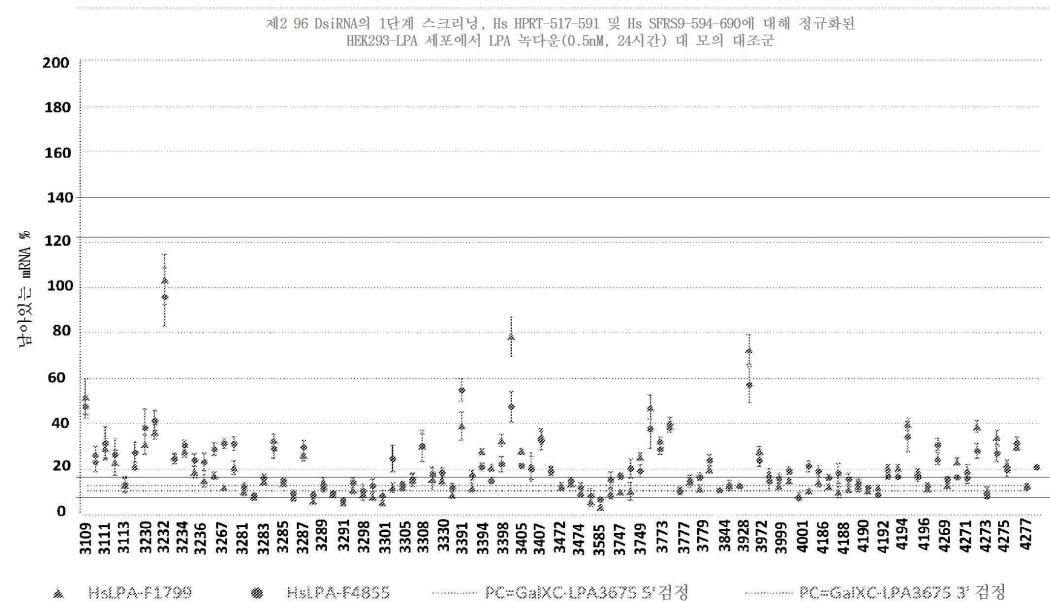
[0322]

도면

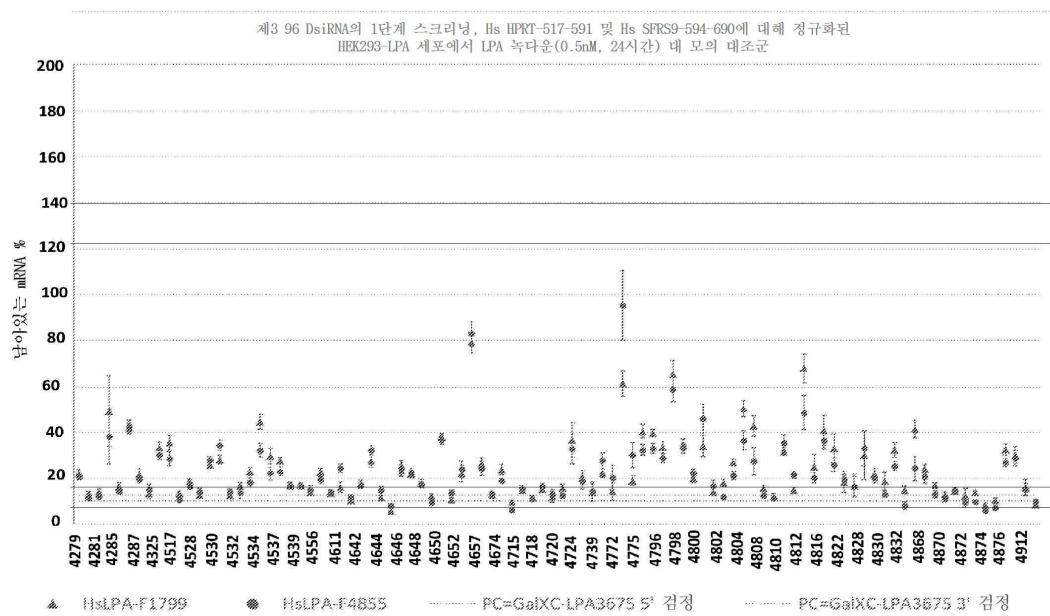
도면1



도면2

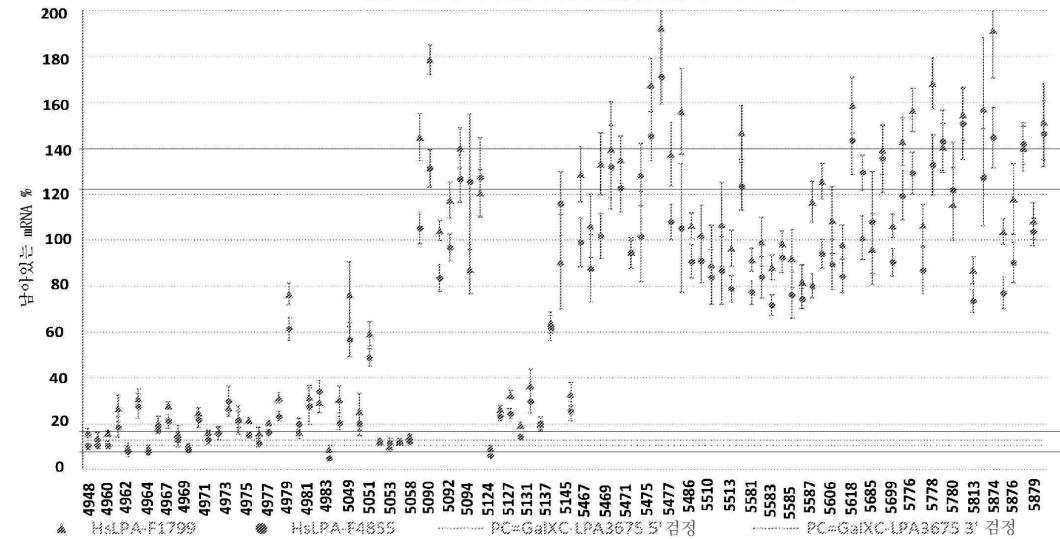


도면3



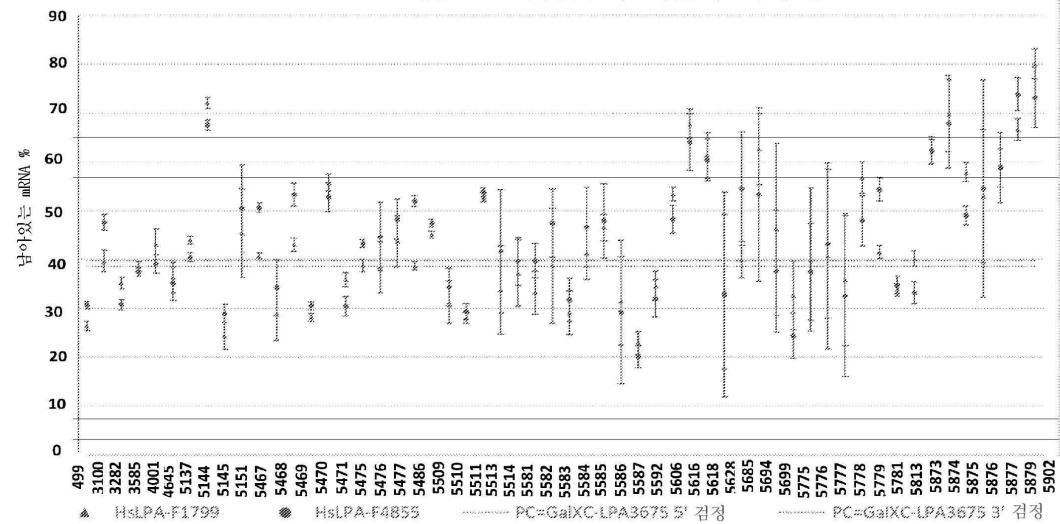
도면4

제4 96 DsirRNA의 1단계 스크리닝, Hs HPRT-517-591 및 Hs SFRS9-594-690에 대해 정규화된 HEK293-LPA 세포에서 LPA 농다운(0.5nM, 24시간) 대 모의 대조군

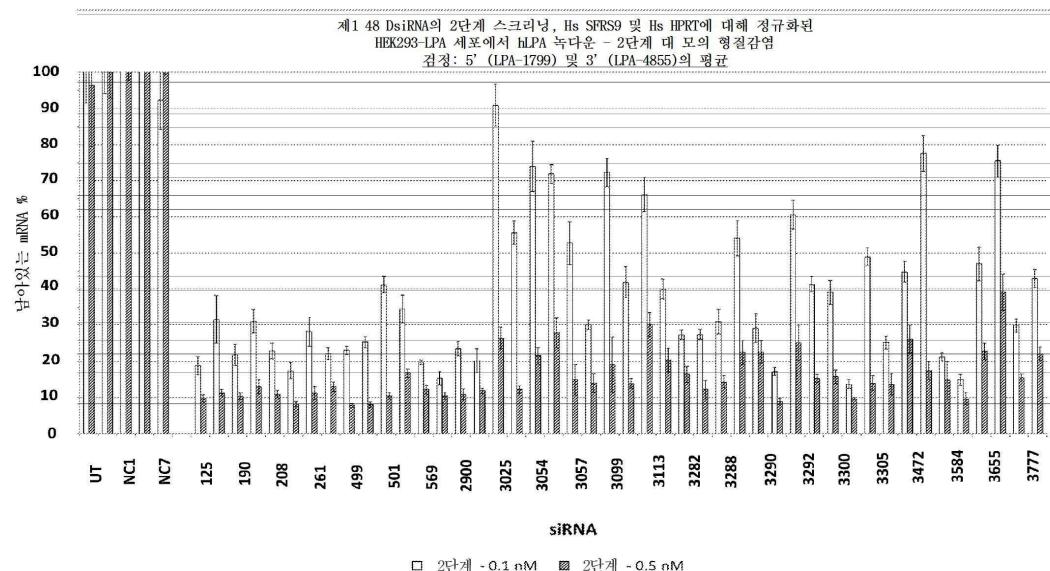


도면5

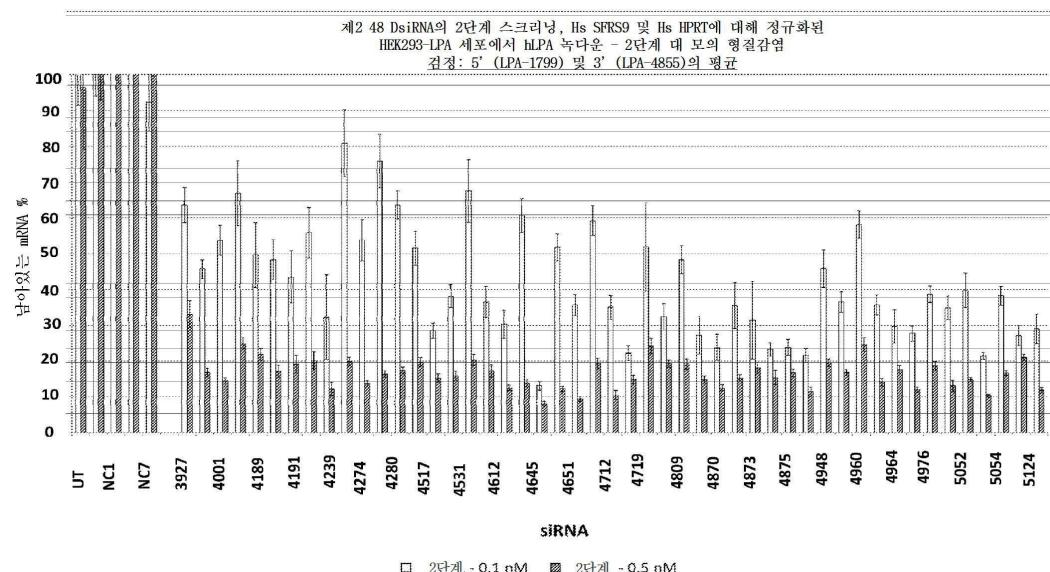
Hs HPRT-517-591 및 Hs SFRS9-594-690에 대해 정규화된 HepG2-LPA 세포에서
LPA 3' 말단 DsiRNA 뉴다운(0.5nM, 24시간) 대조군



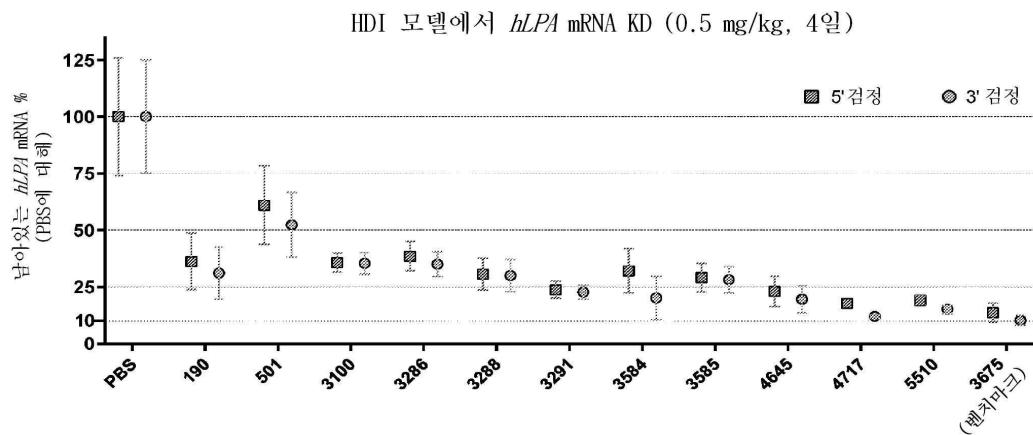
도면6



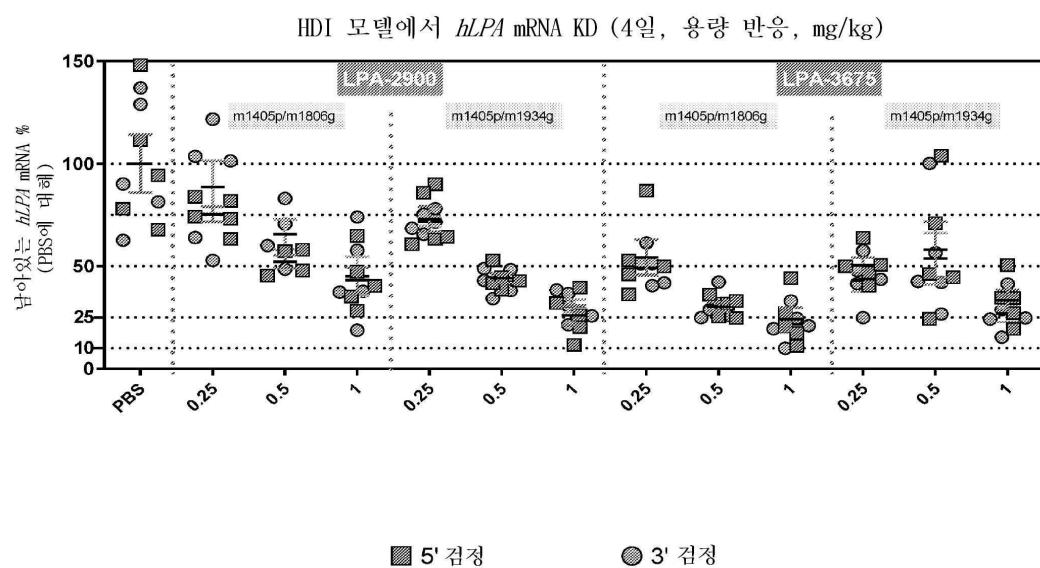
도면7



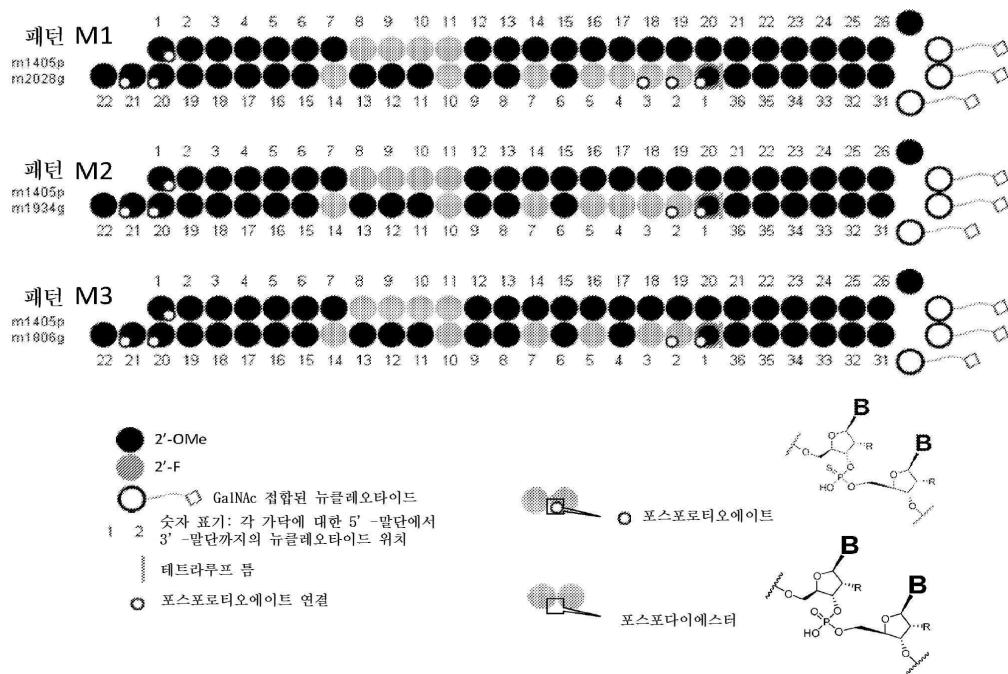
도면8



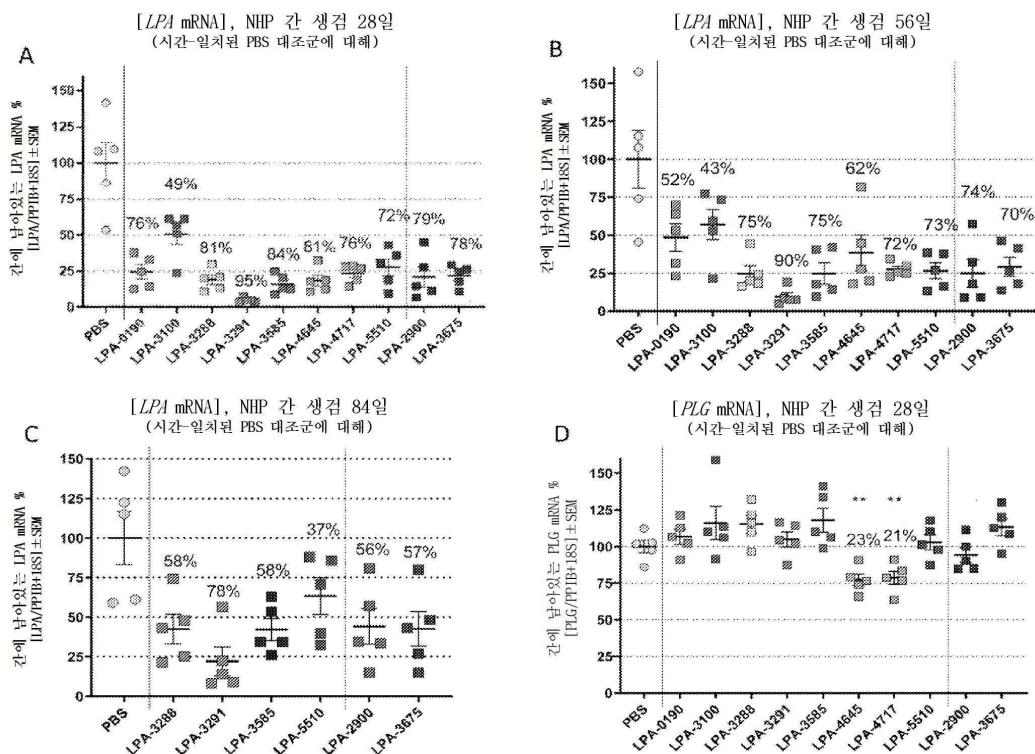
도면9



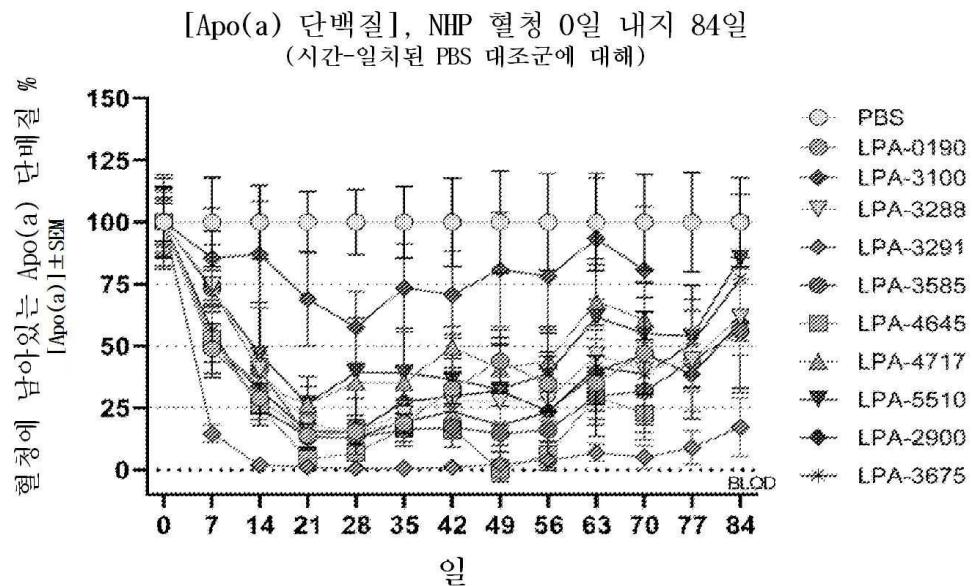
도면10



도면11



도면12



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Dicerna Pharmaceuticals, Inc.

<120> Compositions and Methods for Inhibiting LPA Expression

<130> WO 2022/032288

<140> PCT/US2021/071109

<141> 2021-08-05

<150> US 63/061,676

<151> 2020-08-05

<150> US 63/074,779

<151> 2020-09-04

<160> 1197

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6414

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ctgggattgg gacacacttt ctgggcactg ctggccagtc ccaaaatgga acataaggaa 60

gtgggttttc tacttctttt atttctgaaa tcagcagcac ctgagcaaag ccatgtggtc	120
caggattgct accatggtga tggacagagt tatcgaggca cgtactccac cactgtcaca	180
ggaaggacct gccaagcttg gtcatctatg acaccacatc aacataatag gaccacagaa	240
aactacccaa atgctggctt gatcatgaac tactgcagga atccagatgc tgtggcagct	300
ccttattgtt atacgaggga tcccggtgtc aggtgggagt actgcaacct gacgcaatgc	360
tcagacgcag aaggactgc cgtcgccct ccgactgtta ccccggttcc aagcctagag	420
gctccttcg aacaagcacc gactgagcaa aggctgggg tgcaggagtg ctaccatggt	480
aatggacaga gttatcgagg cacatactcc accactgtca caggaagaac ctgccaagct	540
tggtcatcta tgacaccaca ctcgcatacg cggacccag aatactaccc aaatgtggc	600
ttgatcatga actactgcag gaatccagat gctgtggcag ctccttattt ttatacgagg	660
gatcccggtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacgcaat gctcagacgc agaaggact	720
gccgtcgccgc ctccgactgt taccgggtt ccaaggcttag aggctccttc cgaacaagca	780
ccgactgagc aaaggctgg ggtgcaggag tgctaccatg gtaatggaca gagttatcga	840
ggcacatact ccaccactgt cacaggaaga acctgccaag ctggcatac tatgacacca	900
cactcgcata gtcggacccc agaatactac ccaaattgtg gcttgatcat gaactactgc	960
aggaatccag atgctgtggc agtccttat ttttatacga gggatccgg tgcagggtgg	1020
gagtaactgca acctgacgca atgctcagac gcagaaggaa ctggcgccgc gcctccgact	1080
gttaccccggtt ccagaacaaag caccgactga gcagaggcct	1140
gggggtgcagg agtgcacca cggtaatggaa cagaggatc gaggcacata ctccaccact	1200
gtcactggaa gaaacctgcca agcttggta tctatgacac cacactcgca tagtcggacc	1260
ccagaataact acccaaattgc tggcttgatc atgaactact gcaggaatcc agatgtgt	1320
gcagactcattt attgttatac gagggatccc ggtgtcagggt gggagtactg caacctgacg	1380
caatgctcag acgcagaagg gactggcgccgc ggcctccga ctgttacccc gtttccaagc	1440
ctagaggcctt ccggcgacaa agcaccgact gagcaaaggc ctggggtgca ggagtgtac	1500
catggtaatg gacagagttt tcgaggcaca tactccacca ctgtcacagg aagaacctgc	1560
caagcttgggtt catctatgac accacactcg catagtcgga cccagaata ctacccaaat	1620
gctggcttga tcatgaacta ctgcaggaat ccagatgttgc tggcagctcc ttattgttat	1680
acgagggatc ccgggtgtcag gttggagttac tgcaacctga cgcaatgtc agacgcagaa	1740
gggactgccc tcggccctcc gactgttacc ccgggttccaa gcctagaggc tcctccgaa	1800
caagcaccga ctgagcaaag gcctgggtt caggagtgtt accatgttac tggacagagt	1860

tatcgaggca catactccac cactgtcaca ggaagaacct gccaagctt gtcatctatg	1920
acaccacact cccatagtcg gaccccgaa tactacccaa atgctggctt gatcatgaac	1980
tactgcagga atccagatgc tgtggcagct ctttattttt atacgaggaa tcccggtgc	2040
aggtggagt acigcaacct gacgcaatgc tcagacgcag aaggactgc cgtcgccct	2100
ccgactgtta ccccggttcc aagcttagag gtccttccg aacaagcacc gactgagcaa	2160
aggcctgggg tgcaggagtg ctaccatggt aatggacaga gttatcgagg cacatactcc	2220
accactgtca caggaagaac ctgccaagct tggcatctt tgacaccaca ctcgcata	2280
cggaccccg aatactaccc aaatgctggc ttgatcatga actactgcag gaatccagat	2340
gctgtggcag ctccttattt ttatacgagg gatcccggtt tcaggtggga gtactgcaac	2400
ctgacgcaat gtcagacgc agaaggact gccgtcgcc ctcgactgt taccccggtt	2460
ccaagectag aggetccttc cgaacaagca ccgactgagc agaggctgg ggtgcaggag	2520
tgctaccacg gtaatggaca gagttatcga ggcacatact ccaccactgt cactggaaga	2580
acctgccaag ctggcatac tatgacacca cactgcata gtcggacccc agaatactac	2640
ccaaatgctg gcttgcatac gaactactgc aggaatccag atcctgtggc agcccttat	2700
tgttatacga gggatcccg tgcagggtt gactgtcaca acctgacaca atgctcagac	2760
gcagaaggaa ctggcgtcgc gcctccaact attacccga ttccaagcct agaggtcct	2820
tctgaacaag caccaactga gcaaaggcct ggggtgcagg agtgcatacc cgaaatgga	2880
cagagttatc aaggcacata cttcattact gtcacagggaa gaaacctgcca agcttgtca	2940
tctatgacac cacactcgca tagtcggacc ccagcatact acccaaatgc tggcttgcata	3000
aagaactact gcccgaatcc agatcctgtt gcaagccctt ggtgttatac aacagatccc	3060
agtgtcagggt gggagttactg caacctgaca cgatgtcag atgcagaatg gactgccttc	3120
gtccctccga atgttattct ggctccaagc ctagaggctt ttttgaaca agcactgact	3180
gagggaaaccc cgggggtaca ggactgtac taccattatg gacagagttt ccgaggcaca	3240
tactccacca ctgtcacagg aagaacttgc caagtttgtt catctatgac accacaccag	3300
catagtcgga ccccagaaaa ctacccaaat gctggcctga ccaggaacta ctgcaggaaat	3360
ccagatgctg agattcgccc ttgggtttac accatggatc ccagtgtcag gtgggagttac	3420
tgcaacctga cacaatgcct ggtgacagaaa tcaagtgtcc ttgcaactct cacgggtgtc	3480
ccagatccaa gcacagaggc ttcttctgaa gaagcaccaa cggagcaag cccggggc	3540
caggattgtt accatggtga tggacagagt tatcgaggct cattctctac cactgtcaca	3600
ggaaggacat gtcagtcttg gtcctctatg acaccacact ggcacagag gacaacagaa	3660
tattatccaa atggtggctt gaccaggaac tactgcagga atccagatgc tgagattgt	3720

ccttgggttt ataccatgga tcccaatgtc agatgggagt actgcaacct gacacaatgt	3780
ccagtgcacg aatcaagtgt cttgcgacg tccacggctg tttctgaaca agcaccaacg	3840
gagcaaagcc ccacagtcca ggactgctac catggtgatg gacagagttt tcgaggctca	3900
ttctccacca ctgttacagg aaggacatgt cagtcttgg cctctatgac accacactgg	3960
catcagagaa ccacagaata ctacccaaat ggtggcctga ccaggaacta ctgcaggaat	4020
ccagatgctg agattcgccc ttgggtttat accatggatc ccagtgtcag atgggagttac	4080
tgcaacctga cgaatgtcc agtggatggaa tcaactctcc tcacaactcc cacgggtggc	4140
ccagttccaa gcacagagct tccttctgaa gaagcaccaa ctgaaaacag cactgggtc	4200
caggactgct accgagggtga tggacagagt tatcgaggca cactctccac cactatcaca	4260
ggaagaacat gtcagtcttgc gtcgtctatg acaccacatt ggcacatggag gatcccatttt	4320
tactatccaa atgctggcct gaccaggaac tactgcagga atccagatgc tgagattcgc	4380
ccttgggttt acaccatgga tcccagtgtc aggtgggagt actgcaacct gacacgtgt	4440
ccagtgcacg aatcgagtgt cctcacaact cccacagtgg ccccggttcc aagcacagag	4500
gctccttctg aacaaggcacc acctgagaaa agccctgtgg tccaggattt ctaccatgg	4560
gatggacgga gttatcgagg catatcctcc accactgtca caggaaggac ctgtcaatct	4620
tggtcatcta tgataccaca ctggcatcag aggacccag aaaactaccc aaatgtggc	4680
ctgaccgaga actactgcag gaatccagat tctggaaac aaccctgggtt ttacacaacc	4740
gatccgtgt tgaggtggaa gtactgcaat ctgacacaat gctcagaaac agaatcagg	4800
gtccttagaga ctcccactgt tggccaggat ccaaggatgg aggctcattt tgaaggcagca	4860
ccaaactgagc aaacccctgt ggtccggcag tgctaccatg gtaatggcca gagttatcga	4920
ggcacattt ccaccactgt cacaggaagg acatgtcaat ctggcattt catgacacca	4980
caccggcatc agaggacccc agaaaactac ccaaattgtgc gcctgacaat gaactactgc	5040
aggaatccag atgcccatac agggcccttgg tggccatcag aggacccag catcagggtgg	5100
gagactgtca acctgacgacg atgctcagac acagaaggaa ctgtggcgc tcctccgact	5160
gtcatccagg ttccaaggct agggcctcct tctgaacaag actgtatgtt tggaaatgg	5220
aaaggatacc gggcaagaa ggcaaccact gttactggaa cgccatgcca ggaatggct	5280
gcccgaggac cccatagaca cagcacgttc attccaggaa caaataatgt ggcaggcttg	5340
gaaaaaaattt actgcccgtaa ccctgtatgtt gacatcaatg gtccctgggtt ctacacaatgt	5400
aatccaagaa aacttttga ctactgtatgtt atccctctt gtgcatttc ttcatttgc	5460
tgtggaaacg ctcaagtggaa ggcgaagaaa tggccctggaa gcattgtagg ggggtgtgt	5520

gcccacccac attcctggcc ctggcaagtc agtctcagaa caaggttgg aaagcacttc	5580
--	------

tgtggaggca ccttaatatac cccagagtgg gtgctgactg ctgctcactg cttgaagaag	5640
tcctcaaggc cttcatccta caaggtcatc ctgggtgcac accaagaagt gaacctcgaa	5700
tctcatgttc aggaaataga agtgtctagg ctgttcttgg agcccacaca agcagatatt	5760
gccttgctaa agctaaggcgc gcctgcccgc atcactgaca aagtaatgcc agcttgtctg	5820
ccatccccag actacatggt caccggcagg actgaatgtt acatcactgg ctggggagaa	5880
acccaaggta ccttgggac tggccttctc aaggaagccc agtccttgt tattgagaat	5940
gaagtgtgca atcactataa gtatatttgt gctgagcatt tggccagagg cactgacagt	6000

tgccagggtg acagtggagg gcctctgggt tgctcgaga aggacaaata catttacaa	6060
ggagtcaactt ctgggggtct tggctgtgca cgcccaata agcctgggtgt ctatgctcg	6120
gtttcaaggt ttgttacttg gattgaggga atgatgagaa ataattaatt ggacgggaga	6180
cagagtgaag catcaaccta cttagaagct gaaacgtggg taaggattt gcatgctgga	6240
aataatagac agcaatcaaa cgaagacact gttccagct accagctatg ccaaacccttgc	6300
gcattttgg tattttgtt tataagcttt taaggctgta ctgacaaattt ctgtattaaag	6360
gtgtcatagc tatgacattt gttaaaaata aactctgcac ttatttgtat ttgtat	6414

<210> 2

<211> 5387

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 2

gatgctgcat acttaatgtc gaaagggtgc ttcatccaag agcctggagt tttcagagac	60
actgtcctga aactatgtcc tgaactatgt tcattgaaac tgaacatttgc tcctgaagct	120
ggtatgggc aataccagcg cctgcaggca acagctcgga tgcacttaag atttaatata	180
tacccacaga agttctggct tgcctggaa aacctttgc taaacagaag agcaacattt	240
ttttttttt ctttctgga atttgtaaac agcattttt ctcagccttta cttccaaac	300
gttgcacttg gaacattgtt gggcccggtt gaaacagaag cgaacgtcag ccaggccgc	360

agggggcgcc agacccaca cttcgccggg cgccctcacc tccctggag ggagtgtgca	420
gctgccaaaaa tcttcggcg gggtcagtcc aagcgacttc agccagcaga tggtcatttct	480
cctgtgaccg tgcgtactac agactgtttc aaaaccgggc aggcaattaa caatggaaat	540
tctgccatca tcgctgacaa agtcatccca gtttgtctgc catccccaaa ttatgtggtc	600
gccaaccaga ctgaatgtt agtcactggc tggggagaaa cccaagcact acctgagcaa	660

agccatgtgg tccaggattt ctaccatggt gatggacaga gttatcaagg cacatcc	720
accactgtca caggaaggac ctgccaagct tggcatctt tggaccaca tcagcataat	780
agaaccacag aaaactaccc aatgctggc ttgatcagga actactgcag gaatccagat	840
cctgtggcag ccccttattt ttatcgatg gatccaaatg tcaggtgggta gtactgcaac	900
ctgacacaat gctcagacgc agaaggact gccgtcgac ctcgaatgt caccgggtt	960
ccaagcctag aggctccttc cgaacaagca ccgactgagc aaaggcctgg ggtgcaggag	1020
tgcttaccacg gtaatggaca gagttatcga ggcacatact tcaccactgt gacagggaga	1080
acctgccaag ctggcatac tatgacacccg cactctata gtcggacccc ggaaaactac	1140
ccaaatggtg gcttgcgtc gaactactgc aggaatccag atcctgtggc agcccttat	1200
tggttataccca tggatccaa tgcagggtgg gagtactgca acctgacaca atgctcagac	1260
gcagaaggga ttggcgac acctctgact gttacccgg ttccaagcct agaggctct	1320
tccaaagcaag caccaactga gcaaaggct ggtgtccagg agtgcatacc cggtaatgg	1380
cagagttatc gaggcacata cttcaccact gtgacagggaa gaaacctgcca agcttggta	1440
tctatgacac cacattctca tagtgcgtacc ccagaaaact acccaaattgg tggcttgatc	1500
aggaactact gcaggaatcc agatcctgtg gcagccctt attgttatac catggatccc	1560
aatgtcagggtt gggagttactg caacctgaca caatgcgtc acgcagaagg gactgccc	1620
gcacccctcgaa ctgtcaccc ggttccaaagc ctagaggctc cttccaaaca agcaccgact	1680
gagcaaaggc ctgggggtgca ggagtgcac cacggtaatg gacaggtta tcgaggcaca	1740
tacttccacca ctgtgacagg aagaacctgc caagtttgtt catctatgac accgcactct	1800
catagtcgga ccccgaaaaa ctacccaaat ggtggcttga tcaggaacta ctgcaggaaat	1860
ccagatccctg tggcagccccc ttatttttaccatggatc ccaatgtcag gtgggatgtac	1920
tgcaacctga cacaatgctc agacgcagaa gggactgccc tcgcacccctt gaatgtcacc	1980
ccggttccaa gccttagaggc tccttctgag caagcaccaaa ctgagcaaaag gcttgggttg	2040
caggagtgtt accacggtaa tggacagagt tatcgaggca catacttcac cactgtgaca	2100
ggaagaacctt gccaagcttg gtcataatg acaccacact ctcataatgc gaccccgaa	2160
aactacccaa atgctggctt ggtcaagaac tactggcggaa atccagatcc tgtggcagcc	2220
ccttgggttt atacaacggta tcccaatgtc aggtgggatgt actgcaccc gacacgtgc	2280
tcagatgcag aaggactgc tggatgtgcctt ccaaataat ttcgggttcc aagccttagag	2340
gctttcttgc aacaagaacc gactgaggaa acccccgaaa tacaggatgt ctactaccat	2400

tatggacaga gttatagagg cacatactcc accactgtta caggaagaac ttgccaagct	2460
tggtcatcta tgacaccaca ccagcatagt cggacccaa aaaactatcc aaatgctggc	2520
ctgaccagga actactgcag gaatccagat gctgagattc gcccttgggt ttataccatg	2580
gatcccagtgc tcaagggtggaa gtactgcaac ctgacacaat gtctgggtac agaatcaagt	2640
gtccttggaa ctctcacagt ggtcccgat ccaagcacac aggcttcttca tgaagaagca	2700
ccaacggagc aaagtcccga ggtccaggac tgctaccatg gtatggaca gagttatcga	2760
ggctcattct ccaccactgt cacaggaagg acatgtcagt ctggcattct tatgacacca	2820
cactggcatc agaggacaac agaatattat ccagatggtg gcctgaccag gaactactgc	2880
aggaatccag atgtcgatgat tcggcccttgg tggatccatca tggatcccag tgtcagggtgg	2940
gagtaactgca acctgacaca atgtcccgatg acagaatcaa gtgtccctgc aacgtccatg	3000
gctgtttctg aacaaggcacc aatggagcaa agccccgggg tccaggactg ctaccatgg	3060
gatggacaga gttatcgagg ttcattctcc accactgtca caggaaggac atgtcagtct	3120
tggcctcta tgacaccaca ctggcatcag aggaccatag aatactaccc aatggtggc	3180
ctgaccaaga actactgcag gaatccagat gctgagattc gcccttgggt ttataccatg	3240
gatcccagag tcagatggta gtactgcaac ctgacacaat gtgtgggtat ggaatcaagt	3300
gtccttgcacatccatgg ggtcccgat ccaagcagag aggttccttc tgaagaagca	3360
ccaactgaaa acagccctgg ggtccaggac tgctaccaag gtatggaca gagttatcga	3420
ggcacattct ccaccactat cacaggaaga acatgtcagt ctgggtgtc tatgacacca	3480
catcgccatc ggaggatccc attacgtat ccaaattgtc gcctgaccag gaactattgc	3540
agaaatccag atgtcgatgat tcggcccttgg tggatccatca tggatcccag tgtcagggtgg	3600
gagtaactgca acctgacaca atgtcccgatg acagaatcaa gtgtccctac aactccacg	3660
gtggtcccggttccaaaggcac agaggctct tctgaacaag caccacgtca gaaaaggccct	3720
gtggtccagg attgtacca tgggtatggc cagagttatc gaggcacatc ctccaccatc	3780
gtcacaggaa ggaactgtca gtcttggta tctatgatac cacactggca tcagaggacc	3840
ccagaaaact acccaaattgc tggcctgacc aggaactact gcaggaatcc agattctgg	3900
aaacaaccct ggttacac gactgtatcca tgggtgaggt gggagttactg caacctgaca	3960
caatgctcag aaacagaatc aggtgtccta gagactccca ctgttgccttcc gtttccaagc	4020
atgaaagctc attctgaagc agcaccatc gagcaactc ctgtggtccca gcagtgtac	4080
catgtatgc gacagatgttca tcgaggcaca ttctccacca ctgtcacagg aaggacatgt	4140

caatcttgtt catccatgac accacaccag cataagagga cccggaaaa ccacccaaat	4200
gatgacttga caatgaacta ctgcaggaat ccagatgctg acacaggccc ttggtgttt	4260
accatggacc ccagcgtcag gcgggagtagc tgcaacctga cgcgatgctc agacacagaa	4320
gggacgtgg tcacacccctcc gactgttatac ccgggtccaa gcctagaggc tccttctgaa	4380
caagcatcct cttcatttga ttgtggaaag cctcaagtgg agccaaagaa atgtcctgga	4440
agcattgttag gtgggtgtgt ggcccaccca cattcctggc cctggcaagt cagtcctaga	4500
acaaggttt gaaagcactt ctgtggaggc accttaatat cccagagtg ggtgctgact	4560
gctgcttgct gcttggagac gttctcaagg cttccctct acaaggcat cctgggtgca	4620
caccaagaag tgaatctcgaa tctcacgtt caagaatag aagtgtctag gttgttttg	4680
gagcccatag gagcagatatac tgccttgcta aagctaagca ggcctgccat catcaactgac	4740
aaagtaatcc cagcctgtct gccgtctcca aattacgtga tcaccgtctg gactgaatgt	4800
tacatcaactg gctggggaga aacccaaggta acctttgggg ctggccttct caaggaagcc	4860
cagtttcatg tgattgagaa tacagtgtgc aatcaactacg agtttctgaa tggaagagtc	4920
aaatccaccc agctctgtgc tggcatttgc gccggaggca ctgacagatg ccagggtgac	4980
agtggagggc ctgtggtttgc ttgcacaag gacaaataca tttacgagg aataacttct	5040
tgggtcctg gctgtcatg ccccaataag cctgggtct atgttgcgtt ttcaagcttt	5100
gtcacttgaa ttgagggagt gatgagaaat aattaattga acaagagaca gagtgaagca	5160
ttgactcacc tagaggctag aatggggta gggatttagc acgctggaaa taacggacag	5220
taatcaaacg aagacactgt ccccagctac caactatgcc aaacctcagc attttgta	5280
ttattgtgtta taagtttgc cctgtact gctgggttct ccaataaggt gacatagcta	5340
tgccatttgt taaaataaaa ctctgtactt atttgattt gagtaaa	5387

<210> 3
<211> 6428
<212> DNA
<213> Macaca mulatta
<220><221> misc_feature
<222> (2053)..(2053)
<223> n is a, c, g, or t
<220><221> misc_feature
<222> (2272)..(2272)
<223> n is a, c, g, or t
<220><221> misc_feature

<222> (2395)..(2395)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 3

acgcctggct ttgaaatgtt ccagttggaa cattgtggg cagcgtcaa acaggagcga	60
acgtcagccg gggcggcagg gggcagcaga ccccacactt tgtccatgcc tcaggtggaa	120
ggaagtgtcc ggctccagaa acctgccgca ggcttatcc caagcactt cagccagcag	180

acggttcatg tcctgaggct gcaaaatacg agttctgcca tcatcgctga caaagtcatc	240
ccagttgtc tgccatcccc aaattatgcg atgcacaacc agactgaatg ttatgtcact	300
ggctggggag aaacccaagc actaccttag caaagccatg tggccagga ttgctaccat	360
ggtgatggac agagttatca aggcacatcc tccaccactg tcacaggaag gacctgcca	420
gcttggcat ctatggAACc acatcagcat aatagaacca cagaaaacta cccaaatgct	480
ggcttgatca ggaactactg caggaatcca gatcctgtgg cagccctta ttgttatacg	540
atggatccca atgtcaggtg ggagtactgc aacctgacac aatgctcaga cgcagaaggg	600

actggcgctg caccctcgaa tgtcaccccg gttccaagcc tagaggctct ttccgaacaa	660
gcaccgactg agcaaaggcc tgggggtgcag gagtgcatacc acggtaatgg acagagttat	720
cgaggcacat acttcaccac tgtgacagga agaacctgcc aagcttggc atctatgaca	780
ccacattctc atagtcgtac cccagaaaac tacccaaatg gtggcttgat caggaactac	840
tgcaggaatc cagatcctgt ggcagccct tattgttata ccatggatcc caatgtcagg	900
tgggagtagt gcaacctgac acaatgctca gacgcagaag ggactgccgt cgcacctccg	960
aatgtcaccc cggttccaag cctagaggct cttccgaac aagcaccgac tgagcaaagg	1020

cctgggggtgc aggagtgcta ccacggtaat ggacagaggat atcgaggcac atacttacc	1080
actgtgacag gaagaacctg ccaagttgg tcatctatga caccacattc tcatagtctg	1140
accccgaaaa actacccaaa tggggcttg atcaggaact actgcaggaa tccagatct	1200
gtggcagccc ctattgtta taccatggat cccaatgtca ggtggagta ctgcaacctg	1260
acacaatgct cagacgcaga ggggactgcc gtcgcaccc tcactgtcac cccggttcca	1320
agcctagagg ctccctctga gcaagcaccg actgagcaaa ggcctgggt gcaggagtgc	1380
taccacggta atggacagag ttatcgaggc acatacttca ccactgtgac aggaagaacc	1440

tgccaagctt ggtcatctat gacaccgcac tctcatagtc ggacccggaa aaactaccca	1500
aatgggtggct tcatcgagaa ctactgcagg aatccagatc ctgtggcagc cccttattgt	1560
tatacgatgg atcccaatgt caggtggag tactgcaacc tgacacaatg ctcagacgc	1620
gaagggactg ccgtcgacc tccgaatgtc accccggttc caagcctaga ggctccttcc	1680

gaacaagcac cgactgagca aaggcctggg gtgcaggagt gctaccacgg taatggacag	1740
agttatcgag gcacatactt caccactgtg acaggaagaa cctgccaagc ttggcatct	1800
atgacaccgc actctcatag tcggaccccg gaaaactacc caaatggtg cttgatcagg	1860
aactactgca ggaatccaga tcctgtggca gcccatttatt gttatacgat ggatccaat	1920
gtcaggtgg agtactgcaa cctgacacaa tgctcagacg cagaaggac tgccgtcgca	1980
cctccgaatg tcaccccggt tccaagccta gaggctcctt ccgaacaagc accaactgag	2040
caaaggcctg ggnntcagga gtgctaccat ggtatggac agagttatcg aggcacatac	2100
ttcaccactg tgacaggaag aacctgcca gcttggcat ctatgacacc gcactctcat	2160
agtccggaccc cggaaaacta cccaaatggt ggcttgcata ggaactactg caggaatcca	2220
gatccctgtgg cagccctta ttgttatacc atggatccca atgtcaggtg gnagtactgc	2280
aacctgacac aatgctcaga cgcagaaggg actgcccgtg caccccgac tgtcaccccg	2340
gttccaagcc tagaggctcc ttcgagcaag gcaccgactg agcaaaggcc tgggntcag	2400
gagtgcattt accgtaatgg acagagttt cgaggcacat acttccaccac tgtgacagga	2460
agaacctgcc aagttggtc atctatgaca ccgcactctc atagtccggac cccggaaaac	2520
tacccaaatg gtggcttgcat caggaactac tgcaggaatc cagatcctgt ggcagccct	2580
tattttata cgttggatcc caatgtcagg tgggagttt gcaacctgac acaatgtca	2640
gacgcagaag ggactgcccgt cgcacccctcg aatgtcaccc cgggttccaag cctagaggct	2700
ccttccgaac aagcaccgac tgagcaaagg cctgggtgc aggagtgcata ccacggtaat	2760
ggacagagtt atcgaggcac atacttccactt actgtgacag gaagaacctg ccaagcttgg	2820
tcatctatga caccgcactc tcatagtcgg accccggaaa actacccaaa tgggtggcttgc	2880
atcaggaact actgcaggaa tccagatctt gtggcagccc ctttttttttta taccatggat	2940
cccaatgtca ggtgggagta ctgcaacctg acacaatgtc cagacgcaga agggactgcc	3000
gtcgacccctc cgaatgtcac cccggttcca agccttaggg ctccctctga gcaaggacca	3060
actgagcaa gggttgggtt gcaggagtgc taccacagta atggacagag ttatcgaggc	3120
acatacttca ccactgtgac aggaagaacc tgccaaaggctt ggtcatctat gacaccacac	3180
tctcatagtc ggacccaga aaactacca aatgctggct tggtaagaa ctactgcccga	3240
aatccagatc ctgtggcagc cccttgggttatacaacgg atcccagtgt caggtggag	3300
tactgcaacc tgacacgtatc ctcagatgcga gaagggactg ctgtcatgcc tccaaatatt	3360
attccggtttc caagcctaga ggctttctt gaacaagaac ctactgagga aaccccccggg	3420
gtacaggagt gctactacca ttatggacag agttatcgag gcacatactc caccactttt	3480

acaggaagaa ctgccaaagc ttggcatct atgacaccac accagcatag tcggacccca	3540
aaaaactatc caaatgctgg cctgaccagg aactactgca ggaatccaga tgctgagatt	3600
cgccttgggt gtataccat ggatcccagt gtcaggtggg agtactgcaa cctgacacaa	3660
tgtctggta cagaatcaag tgtcctgaa actctcacag tggtcccaga tccaaggcaca	3720
caggcttctt ctgaagaagc accaacggag caaagtcccg aggtccagga ctgttacat	3780
ggtgatggac agagttatcg aggcttattc tccaccactg tcacaggaag gacatgtcag	3840
tcttggtctt ctatgacacc acactggcat cagaggacaa cagaatatta tccagatgg	3900
ggcctgacca ggaactactg caggaatcca gatgctgaga ttgccttgc gtgttatacc	3960
atggatccca gtgtcaggtg ggagtactgc aacctgacac aatgtccagt gacagaatca	4020
agtgtcctcg caacgtccat ggctgttct gaacaagcac caatggagca aagccccgg	4080
gtccaggact gctaccatgg tggatggac agttatcgag gttcattctc caccactgtc	4140
acaggaagga catgtcagtc ttggcctct atgacaccac actggcatca gaggaccata	4200
gaatactacc caaatggtg cctgaccaag aactactgca ggaatccaga tgctgagatt	4260
cgccttgggt gtataccat ggatcccaga gtcagatggg agtactgcaa cctgacacaa	4320
tgtgtggta tggaaatcaag tgtcctgca actccatgg tggtcccagt tccaaggcaca	4380
gaggttcctt ctgaagaagc accaactgaa aacagccctg gggccagga ctgttaccaa	4440
ggatggac agagttatcg aggcacattc tccaccacta tcacaggaag aacatgtcag	4500
tcttggttgt ctatgacacc acatggcat cggaggatcc cattacgcta tccaaatgct	4560
ggcctgacca ggaactattt cagaaatcca gatgctgaga ttgccttgc gtgttacacc	4620
atggatccca gtgtcaggtg ggagtactgc aacctgacac aatgtccagt gacagaatca	4680
agtgtcctca caactccac ggtggtccc gttcaagca cagaggctcc ttctgaacaa	4740
gcaccacctg agaaaagccc tggatggccag gattgctacc atggatgg acagagttat	4800
cgaggcacat cctccaccac tgtcacagga aggaactgtc aatctggtc atctatgata	4860
ccacactggc atcagaggac cccagaaaaa tacccaaatg ctggccgtac caggaactac	4920
tgcaggaatc cagattctgg gaaacaaccc tggatggtaca cgactgtatcc atgtgtgagg	4980
tgggagttact gcaacctgac acaatgctca gaaacagaat caggtgttct agagactccc	5040
actgttgc tggatggccag catggatgtt cattctgaag cagcaccaac tgagccaaacc	5100
cctgtggcc agcagtgtca ccatggtaat ggacagagtt atcgaggcac attctccacc	5160
actgtcacag gaaggacatg tcaatcttgg tcatccatga caccacacca gcataagagg	5220

accccgaaa accacccaaa tcatgacttg acaatgaact actgcaggaa tccagatgct	5280
gacacaggcc ctgggtttt taccatggac cccagcgta ggcgggagta ctgcaacctg	5340
acgcgatgct cagacacaga agggactgtg gtcacaccc tcgactttat cccggttcca	5400
agcctagagg ctccctctga acaagcatcc tcttcatttg attgtggaa gcctcaagtg	5460
gagccaaaga aatgtcctgg aagcattgt a ggtgggtgtg tggcccaccc acattctgg	5520
ccctggcaag tcagtcttag aacaagggtt ggaaagcaact tctgtggagg caccttaata	5580
tccccagagt gggtgctgac tgctgcttgc tgcttgaga cgttctcaag gccttccttc	5640

tacaaggta tcctgggtgc acaccaagaa gtgaatctcg aatctcatgt tcaagaataa	5700
gaagtgtcta gtttgttctt ggagccata ggagcagata ttgcctgtct aaagctaa	5760
aggcctgcca tcatcactga caaagtaatc ccagcctgtc tgccgtctcc aaattacgt	5820
atcacccctt ggactgaatg ttacatcaact ggctggggag aaacccaagg tacctttggg	5880
gctggccttc tcaaggaagc ccagcttcat gtgattgaga atacagtgtg caatcactac	5940
gagtttctga atggaagagt caaatccact gagctctgtg ctggcattt ggccggaggc	6000
actgacagat gccagggtga caatggaggg cctgtggttt gcttcgacaa ggacaaatac	6060

atttacgag gaataacttc ttgggtctt ggctgtgcat gccccaaataa gcctgggtc	6120
tatgttcgtt tttcaagctt tgtcaactgg attgagggag tgatgagaaa taattaattg	6180
aacaagagac agagtgaagc attgactcac ctagaggcta gaatgggggt agggatttag	6240
cacgctggaa ataacggaca gtaatcaaac gaagacactg tccccagcta ccaactatgc	6300
caaaccctcag catttttgtt attattgtt ataaaccttt cctgtctgac tgctgggttc	6360
tccaaataagg tgacatagct atgccatgg ttaaaaataa actctgtact tattttgatt	6420
tgagtaaa	6428

<210> 4
<211> 25
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 4

cugagcaaag ccauguggua cagga	25
-----------------------------	----

<210> 5

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 5	
agcaaagcca ugugguccaa gautg	25
<210> 6	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 6	
aagccaugug guccaggaua gcuac	25
<210> 7	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 7	
agccaugugg uccaggaua cuacc	25
<210> 8	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 8	
gccauguggu ccaggauuga uacca	25
<210> 9	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 9	
ccaugugguc caggauugca accat	25
<210> 10	
<211> 25	

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 10	
cauguggucc aggauugcua ccatg	25
<210> 11	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 11	
auguggucca ggaugcuaa caugg	25
<210> 12	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 12	
ugugguccag gauugcuaca auggt	25
<210> 13	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 13	
ggugauggac agaguuaucaggca	25
<210> 14	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 14	
uccaccacug ucacaggaaa gacct	25
<210> 15	

<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 15	
ccaccacugu cacaggaaga acctg	25
<210> 16	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 16	
cugucacagg aaggaccuga caagc	25
<210> 17	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 17	
ggaaggaccu gccaaagcuua gucat	25
<210> 18	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 18	
gaaggaccug ccaagcuuga ucatc	25
<210> 19	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 19	

aggaccugcc aagcuuggua aucta	25
<210> 20	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 20	
ggaccugcca agcuugguca ucuat	25
<210> 21	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 21	
gaccugccaa gcuuggucaa cuatg	25
<210> 22	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 22	
accugccaag cuugguaua uauga	25
<210> 23	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 23	
ccugccaagc uugguauca augac	25
<210> 24	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 24	
agcuugguca ucuaugacaa cacat	25
<210> 25	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 25	
gucaucuaug acaccacaua aacat	25
<210> 26	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 26	
cacagaaaac uacccaaaua cuggc	25
<210> 27	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 27	
agaaaacuac ccaaaugcua gcutg	25
<210> 28	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 28	
aaaacuaccc aaaugcugga uugat	25
<210> 29	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 29	
acccaaaugc uggcuugaua augaa	25
<210> 30	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 30	
cccaaaugcu ggcuugauca ugaac	25
<210> 31	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 31	
gaacuacugc aggaauccaa augct	25
<210> 32	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 32	
uacugcagga auccagauga ugugg	25
<210> 33	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 33	
acugcagggaa uccagaugca guggc	25
<210> 34	

<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 34	
ugcagggaauc cagaugcuga ggcag	25
<210> 35	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 35	
aggugggagu acugcaacca gacgc	25
<210> 36	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 36	
aaugcucaga cgcagaagga acugc	25
<210> 37	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 37	
gacuguuacc ccgguuccaa gccta	25
<210> 38	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 38	
acuguuaccc cgguuccaaa ccuag	25

<210> 39	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 39	
cuguuacccc gguuccaaga cuaga	
	25
<210> 40	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 40	
uguuuaccccg guuccaagca uagag	
	25
<210> 41	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 41	
guuaccccg uuccaagcca agagg	
	25
<210> 42	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 42	
uuaccccggu uccaagccua gaggc	
	25
<210> 43	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 43	
uacccgguu ccaagccuaa aggct	25
<210> 44	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 44	
gugcuaccau gguauaggaa agagt	25
<210> 45	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 45	
ugcuaccaug guaauggaca gagtt	25
<210> 46	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 46	
gcuaccaugg uaauggacaa aguta	25
<210> 47	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 47	
cuaccauggu aauggacaga guuat	25
<210> 48	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 48	
uaccauggua auggacagaa uuatc	25
<210> 49	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 49	
accaugguaa uggacagaga uaucg	25
<210> 50	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 50	
ccaugguaua ggacagagua aucga	25
<210> 51	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 51	
caugguaaug gacagaguua ucgag	25
<210> 52	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 52	
augguuaugg acagaguuaa cgagg	25
<210> 53	
<211> 25	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 53	
ugguaaugga cagaguuaua gaggc	25
<210> 54	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 54	
gguaauggac agaguuaucaggca	25
<210> 55	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 55	
guaauggaca gaguuauucgaggcac	25
<210> 56	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 56	
ggcacauacu ccaccacuga cacag	25
<210> 57	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 57	
cuuggucauc uaugacacca cactc	25

<210> 58	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 58	
gucaucuaug acaccacaca cgcat	25
<210> 59	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 59	
ucaucuauga caccacacua gcata	25
<210> 60	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 60	
caucuaugac accacacuca cauag	25
<210> 61	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 61	
gcacauacuc caccacugua acugg	25
<210> 62	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 62	

agccccuuau uguuauacga gggat	25
<210> 63	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 63	
gccccuuauu guuauacgaa ggatc	25
<210> 64	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 64	
ccaagccuag aggcuccuua ugaac	25
<210> 65	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 65	
aggcuccuuc ugaacaagca ccaac	25
<210> 66	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 66	
auggacagag uuaucaggaa acata	25
<210> 67	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 67	
uggacagagu uaucaaggca cauac	25
<210> 68	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 68	
ggacagaguu aucaaggcaa auact	25
<210> 69	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 69	
gacagaguua ucaaggcaca uactt	25
<210> 70	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 70	
acagaguuaa caaggcacaa acutc	25
<210> 71	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 71	
cagaguuauc aaggcacaua cuuca	25
<210> 72	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 72		
uacccaaug cuggcuugaa caaga		25
<210> 73		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 73		
ccaaaugcug gcuugaucaa gaact		25
<210> 74		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 74		
ucaagaacua cugccgaaaa ccaga		25
<210> 75		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 75		
caagaacuac ugccgaaaua cagat		25
<210> 76		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 76		
aagaacuac gccgaaaua agatc		25
<210> 77		

<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 77	
gaacuacugc cgaaauccaa aucct	25
<210> 78	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 78	
cuacugccga aauccagaua cugtg	25
<210> 79	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 79	
uguggcagcc ccuuggugua auaca	25
<210> 80	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 80	
guggcagccc cuugguguua uacaa	25
<210> 81	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 81	

uggcagcccc	uugguguuaa	acaac	25
------------	------------	-------	----

<210>	82
<211>	25
<212>	RNA
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic
<400>	82

ggcagcccu	ugguguuaa	caaca	25
-----------	-----------	-------	----

<210>	83
<211>	25
<212>	RNA
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic
<400>	83

gcagccccu	gguguuaa	aacag	25
-----------	----------	-------	----

<210>	84
<211>	25
<212>	RNA
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic
<400>	84

cagcccuug	guguauaca	acaga	25
-----------	-----------	-------	----

<210>	85
<211>	25
<212>	DNA
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic
<400>	85

agcccuugg	uguuauacaa	catat	25
-----------	------------	-------	----

<210>	86
<211>	25
<212>	DNA
<213>	Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 86	
gccccuuggu guuauacaaa agatc	25
<210> 87	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 87	
ccccuuggug uuauacaaca gaucc	25
<210> 88	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 88	
ggugggagua cugcaaccua acacg	25
<210> 89	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 89	
gugggaguac ugcaccugac cacga	25
<210> 90	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 90	
ggaguacugc aaccugacaa gaugc	25
<210> 91	
<211> 25	

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 91	
gaguacugca accugacaca augct	25
<210> 92	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 92	
guacugcaac cugacacgaa gcuca	25
<210> 93	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 93	
uacugcaacc ugacacgaua cucag	25
<210> 94	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 94	
acugcaaccu gacacgaua ucaga	25
<210> 95	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 95	
cugcaaccug acacgaugca cagat	25
<210> 96	

<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 96	
ugcaaccuga cacgaugcua agatg	25
<210> 97	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 97	
caaccugaca cgaugcucaa augca	25
<210> 98	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 98	
accugacacg augcucagaa gcaga	25
<210> 99	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 99	
ccugacacgca ugcucagaua cagaa	25
<210> 100	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 100	

cugacacgau gcucagauga agaat	25
<210> 101	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 101	
ugacacgaug cucagaugca gaatg	25
<210> 102	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 102	
gacacgaugc ucagaugcaa aaugg	25
<210> 103	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 103	
acacgaugcu cagaugcaga augga	25
<210> 104	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 104	
cacgaugcuc agauggcagaa uggac	25
<210> 105	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 105	
ugcuacuacc auuauggaca gagtt	25
<210> 106	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 106	
gcuacuacca uuuggacaa aguta	25
<210> 107	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 107	
cuacuaccau uauggacaga guuac	25
<210> 108	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 108	
uacuaccauu auggacagaa uuacc	25
<210> 109	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 109	
acuaccauuua uggacagaga uaccg	25
<210> 110	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 110		
cuaccaauau ggacagagua accga		25
<210> 111		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 111		
uaccauuuaug gacagaguua ccgag		25
<210> 112		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 112		
accuuuaagg acagaguuaa cgagg		25
<210> 113		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 113		
gaggcacaua cuccaccaca gucac		25
<210> 114		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 114		
cuccaccacu gucacaggaa gaact		25
<210> 115		

<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 115	
acaggaagaa cuugccaaga uuggt	25
<210> 116	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 116	
caggaagaac uugccaagca uggtc	25
<210> 117	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 117	
aggaagaacu ugccaagcua gguca	25
<210> 118	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 118	
ggaagaacuu gccaaagcuua gucat	25
<210> 119	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 119	
gaagaacuug ccaagcuuga ucata	25

<210> 120	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 120	
aagaacuugc caagcuugga cauct	25
<210> 121	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 121	
agaacuugcc aagcuuggua aucta	25
<210> 122	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 122	
gaacuugcca agcuugguca ucuat	25
<210> 123	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 123	
aacuugccaa gcuuggucaa cuatg	25
<210> 124	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 124	
acuugccaag cuuggucaua uauga	25
<210> 125	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 125	
cuugccaaggc uuggucauca augac	25
<210> 126	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 126	
uugccaaggcu uggucaucua ugaca	25
<210> 127	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 127	
ugccaaggcuu ggcaucuaa gacac	25
<210> 128	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 128	
gcuuggucau cuaugacaca acacc	25
<210> 129	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 129	
uuggucaucu augacaccaa accag	25
<210> 130	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 130	
uggucaucua ugacaccaca ccagc	25
<210> 131	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 131	
gucaucuaug acaccacaca agcat	25
<210> 132	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 132	
caucuaugac accacaccaa cauag	25
<210> 133	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 133	
aucuaugaca ccacacccaga auagt	25
<210> 134	
<211> 25	

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 134	
cuau gagacacc acaccagcaa agucg	25
<210> 135	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 135	
gucggacccc agaaaacuua ccaaa	25
<210> 136	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 136	
ucggacccc gaaaacuaca caaat	25
<210> 137	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 137	
gaaaacuacc caaaugcuga ccuga	25
<210> 138	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 138	
gcugagauuc gccuuggua uuaca	25

<210> 139	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 139	
cugagauucg cccuugguga uacac	
	25
<210> 140	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 140	
gagauuucgcc cuugguguua cacca	
	25
<210> 141	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 141	
agauuucgcc uugguguuaa accat	
	25
<210> 142	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 142	
uucgccccuug guguuacaca augga	
	25
<210> 143	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 143	

cuugguguua caccauggaa cccag	25
<210> 144	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 144	
uugguguuac accauggaua ccagt	25
<210> 145	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 145	
ugguguuaca ccauggauca cagtg	25
<210> 146	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 146	
gguguuacac cauggaucca agugt	25
<210> 147	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 147	
uguuacacca uggaucccaa uguca	25
<210> 148	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 148	
gaaaucaagug uccuugcaaa ucuca	25
<210> 149	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 149	
aaucaagugu ccuugcaaca cucac	25
<210> 150	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 150	
aucaaguguc cuugcaacua ucacg	25
<210> 151	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 151	
uggacagag uuaucgagga ucatt	25
<210> 152	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 152	
uggacagagu uaucgaggca cautc	25
<210> 153	
<211> 25	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 153		
acaccacacu ggcaucagaa gacaa		25
<210> 154		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 154		
uugguguuau accauggaua ccaat		25
<210> 155		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 155		
ugguguuaua ccauggaua caatg		25
<210> 156		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 156		
gguguuauac cauggaucca aaugt		25
<210> 157		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 157		
guguuauacc auggauccca augtc		25
<210> 158		

<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 158	
ucagauggga guacugcaaa cugac	25
<210> 159	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 159	
gaugggagua cugcaaccua acaca	25
<210> 160	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 160	
augggaguac ugcaaccuga cacaa	25
<210> 161	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 161	
ugggaguacu gcaaccugaa acaat	25
<210> 162	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 162	

gggaguguacug caaccugaca caatg	25
<210> 163	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 163	
ggcuguuuucu gaacaagcaa caacg	25
<210> 164	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 164	
guuucugaac aagcaccaaa ggagc	25
<210> 165	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 165	
cuccaccacu guuacaggaa ggaca	25
<210> 166	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 166	
uccaccacug uuacaggaaa gaca	24
<210> 167	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 167	
ccaccacugu uacaggaaga acag	24
<210> 168	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 168	
gacaccacac uggcaucaga gaacc	25
<210> 169	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 169	
acaccacacu ggcaucagaa aacca	25
<210> 170	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 170	
agaauacuac ccaauggua gccg	24
<210> 171	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 171	
gaauacuacc caaaugguga ccuga	25
<210> 172	
<211> 25	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 172	
aauacuaccc aaauggugga cugac	25
<210> 173	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 173	
uccuucugaa gaagcaccaa cugaa	25
<210> 174	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 174	
ccuucugaag aagcaccaaa ugaaa	25
<210> 175	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 175	
cuucugaaga agcaccaaca gaaaa	25
<210> 176	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 176	
uucugaagaa gcaccaacua aaaac	25
<210> 177	

<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 177	
ucugaagaag caccaacuga aaaca	25
<210> 178	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 178	
cugaagaagc accaacugaa aacag	25
<210> 179	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 179	
ugaagaagca ccaacugaaa acagc	25
<210> 180	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 180	
gaagaaggcac caacugaaaa cagca	25
<210> 181	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 181	

aagaagcacc aacugaaaaa agcac	25
<210> 182	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 182	
agaagcacca acugaaaaca gcac	24
<210> 183	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 183	
gaagcaccaa cugaaaacaa cacg	24
<210> 184	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 184	
aagcaccaac ugaaaacaga acugg	25
<210> 185	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 185	
aggugauugga cagaguaua gaggc	25
<210> 186	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 186	
cuccaccacu aucacaggaa gaaca	25
<210> 187	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 187	
uccaccacua ucacaggaaa aaca	24
<210> 188	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 188	
ccaccacaua cacaggaaga acag	24
<210> 189	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 189	
caccacuauc acaggaagaa caug	24
<210> 190	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 190	
accacacua caggaagaaa augc	24
<210> 191	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 191	
ccacuaucac aggaagaaca uguca	25
<210> 192	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 192	
cacuauacaca ggaagaacaa gucag	25
<210> 193	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 193	
acuaucacag gaagaacaua ucag	24
<210> 194	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 194	
cuaucacagg aagaacauga cagc	24
<210> 195	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 195	
uaucacagga agaacaugua aguc	24
<210> 196	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 196	
aucacaggaa gaacauguca guc	23
<210> 197	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 197	
ucacaggaag aacaugucaa ucug	24
<210> 198	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 198	
cacaggaaga acaaugucaga cuugg	25
<210> 199	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 199	
acaggaagaa caugucagua uugg	24
<210> 200	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 200	
ggaagaacau gucagucuua gucg	24

<210> 201	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 201	
gaagaacaug ucaguguca ucgc	24
<210> 202	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 202	
aagaacaugu caguguugga cguc	24
<210> 203	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 203	
agaacauguc aguguuggua guca	24
<210> 204	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 204	
ggcaucggag gauccauua uaca	24
<210> 205	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 205	
acuaauccaaa ugcuggccua accag	25
<210> 206	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 206	
gcacagaggc uccuucugaa caagc	25
<210> 207	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 207	
uccuucugaa caagcaccaa cugag	25
<210> 208	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 208	
ccuucugaac aagcaccaca ugaga	25
<210> 209	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 209	
cuucugaaca agcaccacca gagaa	25
<210> 210	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic		
<400> 210		
uucugaacaa gcaccaccua agaaa	25	
<210> 211		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 211		
ucugaacaag caccaccuga gaaaa	25	
<210> 212		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 212		
cugaacaaggc accaccugaa aaaag	25	
<210> 213		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 213		
ugaacaaggca ccaccugaga aaagc	25	
<210> 214		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 214		
gaacaaggcac caccugagaa aagcc	25	
<210> 215		
<211> 25		

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 215	
aacaaggcacc accugagaaa agccc	25
<210> 216	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 216	
caagcaccac cugagaaaaa cccg	24
<210> 217	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 217	
aagcaccacc ugagaaaaaga ccug	24
<210> 218	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 218	
agcaccaccu gagaaaaagca cugg	24
<210> 219	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 219	
cugagaaaag cccuguggua cagga	25

<210> 220	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 220	
gcccuguggu ccaggauuga uacca	25
<210> 221	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 221	
cuguggucca ggauugcuua caugg	25
<210> 222	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 222	
cuccaccacu gucacaggaa ggacc	25
<210> 223	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 223	
uccaccacug ucacaggaaa gacc	24
<210> 224	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 224	

ucuuggucau	cuaugauaca	acac	24
<210>	225		
<211>	24		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	225		
cuuggucauc	uaugauacca	cacg	24
<210>	226		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	226		
uuggucaucu	augauaccaa	acugg	25
<210>	227		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	227		
uggucaucua	ugauaccaca	cuggc	25
<210>	228		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	228		
ggucaucuau	gauaccacaa	uggca	25
<210>	229		
<211>	24		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic	
<400> 229	
gucaucuaug auaccacaca ggca	24
<210> 230	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 230	
ucaucuauga uaccacacua gcac	24
<210> 231	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 231	
caucuaugau accacacuga cauca	25
<210> 232	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 232	
aucuaugaua ccacacugga aucag	25
<210> 233	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 233	
ucuaugauac cacacuggca ucaga	25
<210> 234	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 234	
cuaugauacc acacuggcaa cagag	25
<210> 235	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 235	
ugauaccaca cuggcaucaa aggac	25
<210> 236	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 236	
auaccacacu ggcacagaa gaccc	25
<210> 237	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 237	
agaggacccc agaaaacuua ccaaa	25
<210> 238	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 238	
gaggacccc gaaaacuaca caaa	24
<210> 239	

<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 239	
agaacuacug caggaaucca gauc	24
<210> 240	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 240	
acuacugcag gaaucaggaa ucugg	25
<210> 241	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 241	
uacugcagga auccagauua uggga	25
<210> 242	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 242	
acugcagggaa uccagauuca gggaa	25
<210> 243	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 243	

cugcaggaau ccagauucua ggaaa	25
<210> 244	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 244	
ugcaggaauc cagauucuga gaaac	25
<210> 245	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 245	
gcaggaaucc agauucugga aaaca	25
<210> 246	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 246	
ggaauccaga uucugggaaa caacc	25
<210> 247	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 247	
ggaaacaac ccugguguua cacaa	25
<210> 248	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 248	
ggaaacaacc cugguguuaa acaac	25
<210> 249	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 249	
ugugugagg ugguacua caac	24
<210> 250	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 250	
gugugaggug ggaguacuga aauc	24
<210> 251	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 251	
gugagguggg aguacugcaa ucuga	25
<210> 252	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 252	
ugagguggg guacugcaa cugac	25
<210> 253	
<211> 24	

<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 253		
cugacacaaau gcucagaaaa agaa	24	
<210> 254		
<211> 24		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 254		
ugacacaaug cucagaaaca gaac	24	
<210> 255		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 255		
gacacaaugc ucagaaacaa aaucua	25	
<210> 256		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 256		
acacaaugcu cagaaacaga aucag	25	
<210> 257		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 257		
cacaaugcuc agaaacagaa ucagg	25	
<210> 258		

<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 258	
acaauagcuca gaaacagaaaa cagg	24
<210> 259	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 259	
caaaugcucag aaacagaaaa aggg	24
<210> 260	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 260	
aaugcucaga aacagaaaaa ggug	24
<210> 261	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 261	
augcucagaa acagaaaaa gugc	24
<210> 262	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 262	

ugcucagaaa cagaucaga ugucc	25
<210> 263	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 263	
cucagaaaca gaaucaggua ucca	24
<210> 264	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 264	
cagaaacaga aucaggugua cuaga	25
<210> 265	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 265	
agaaacagaa ucaggugua uagag	25
<210> 266	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 266	
gaaacagaau caggugucca agaga	25
<210> 267	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 267	
aaacagaaua agguguccua gagac	25
<210> 268	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 268	
aacagaauca gguguccuaa agac	24
<210> 269	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 269	
cagaaucagg uguccuagaa acucc	25
<210> 270	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 270	
gaaucaggug uccuagagaa uccca	25
<210> 271	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 271	
aucagguguc cuagagacua ccac	24
<210> 272	
<211> 24	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 272	
gguguccuag agacucccaa ugug	24
<210> 273	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 273	
ccuagagacu cccacuguua uucca	25
<210> 274	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 274	
cuagagacuc ccacuguuga uccag	25
<210> 275	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 275	
uagagacucc cacuguugua ccag	24
<210> 276	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 276	
agagacuccc acuguuguua cag	23
<210> 277	

<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 277	
gagacucacca cuguuguuca aguc	24
<210> 278	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 278	
agacucccac uguuguucca guucc	25
<210> 279	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 279	
gcucauucug aagcagcaca aacg	24
<210> 280	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 280	
cucuauucuga agcagcacca acuga	25
<210> 281	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 281	
ucauucugaa gcagcaccaa cugag	25

<210> 282	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 282	
cauucugaag cagcaccaaa ugagc	25
<210> 283	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 283	
auucugaagc agcaccaaca gagca	25
<210> 284	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 284	
uucugaagca gcaccaacua agcaa	25
<210> 285	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 285	
ucugaaggc caccaacuga gcaaa	25
<210> 286	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 286	
cugaaggcgc accaacugaa caaac	25
<210> 287	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 287	
ugaaggcagca ccaacugaga aaacc	25
<210> 288	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 288	
gaagcagcac caacugagca aaccc	25
<210> 289	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 289	
aagcagcacc aacugagcaa acccc	25
<210> 290	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 290	
cagugcuacc augguaauga ccaga	25
<210> 291	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 291	
agugcuacca ugguaaugga cagag	25
<210> 292	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 292	
acaauucucca ccacugucaa aggaa	25
<210> 293	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 293	
cacugucaca ggaaggacaa gucaa	25
<210> 294	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 294	
acugucacag gaaggacaua ucaa	24
<210> 295	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 295	
cugucacagg aaggacauga caac	24
<210> 296	
<211> 24	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 296	
ugucacagga aggacaugua aauc	24
<210> 297	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 297	
gucacagggaa ggacauguca auc	23
<210> 298	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 298	
ucacaggaag gacaugucaa ucug	24
<210> 299	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 299	
acaggaagga caugucaaua uugg	24
<210> 300	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 300	
caggaaggac augucaauca ugac	24

<210> 301	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 301	
aggaaggaca ugucaaucua gguca	25
<210> 302	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 302	
ggaaggacau gucaaucuua guca	24
<210> 303	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 303	
gaaggacaug ucaaucuuga ucac	24
<210> 304	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 304	
aaggacaugu caaucuugga caucc	25
<210> 305	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 305	

aggacauaguc	aaucuuggua	aucca	25
<210>	306		
<211>	24		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	306		
ggacauaguca	aucuugguca	ucca	24
<210>	307		
<211>	24		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	307		
gacaugucaa	ucuuggucaa	ccag	24
<210>	308		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	308		
acaugucaau	cuuggucaua	cauga	25
<210>	309		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	309		
caugucaauc	uuggucauca	augac	25
<210>	310		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic	
<400> 310	
augucaaucu ugguaucucca ugaca	25
<210> 311	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 311	
ugucaaucuu ggucauccaa gacac	25
<210> 312	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 312	
gucaaucuug gucauccaua acacc	25
<210> 313	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 313	
ucaaucuugg ucauccauga cacca	25
<210> 314	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 314	
caaauuggu cauccaugaa accac	25
<210> 315	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 315		
aaucuugguc auccaugaca ccaca		25
<210> 316		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 316		
aucuugguca uc当地ugacaa cacac		25
<210> 317		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 317		
ugacaaugaa cuacugcaga aaucc		25
<210> 318		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 318		
gacaaugaac uacugcagga aucca		25
<210> 319		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 319		
acaaugaaci acugcagggaa uccag		25
<210> 320		

<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 320	
caaugacauc cugcaggaaa ccaga	25
<210> 321	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 321	
aaugaacuac ugcaggaaua caga	24
<210> 322	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 322	
augaacuacu gcaggaauca agag	24
<210> 323	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 323	
ugaacuacug caggaaucca gaugc	25
<210> 324	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 324	

cuacugcagg aauccagaua ccga

24

<210> 325

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 325

caggccuug guguuuuaca augga

25

<210> 326

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 326

cuugguguuu uaccauggaa cccag

25

<210> 327

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 327

uugguguuu accauggaca ccagc

25

<210> 328

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 328

ugguguuu ccauggacca cagca

25

<210> 329

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 329	
gguguuuuac cauggaccca agca	24
<210> 330	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 330	
guguuuuacc auggaccca gcac	24
<210> 331	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 331	
guuuuaccau ggacccaga aucag	25
<210> 332	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 332	
ggaguacugc aaccugacga gaugc	25
<210> 333	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 333	
gaguacugca accugacgca augc	24
<210> 334	
<211> 25	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 334	
guacugcaac cugacgcgaa gcuca	25
<210> 335	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 335	
uacugcaacc ugacgcgaua cucag	25
<210> 336	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 336	
ugcaaccuga cgcgaugcua agaca	25
<210> 337	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 337	
ccugacgcga ugcucagaca cagaa	25
<210> 338	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 338	
cugacgcgau gcucagacaa agaag	25
<210> 339	

<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 339	
gaugcucaga cacagaagga acug	24
<210> 340	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 340	
augcucagac acagaaggga cugg	24
<210> 341	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 341	
agacacagaa gggacuguga ucg	24
<210> 342	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 342	
gcauccucuu cauuugauua ugga	25
<210> 343	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 343	

cauccucuuc	auuugauuga	gggaa	25
<210>	344		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	344		
auccucuuca	uuugauugua	ggaag	25
<210>	345		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	345		
uccucuucau	uugauuguga	gaagc	25
<210>	346		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	346		
ccucuucauu	ugauugugga	aagcc	25
<210>	347		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	347		
cuucauuuga	uuguggggaaa	ccuca	25
<210>	348		
<211>	25		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		

<400> 348	
uucauuugau ugugggaaga cucaa	25
<210> 349	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 349	
ucauuugauu gugggaagca ucaag	25
<210> 350	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 350	
cauuugauug uggaagccca caag	24
<210> 351	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 351	
auuugauugu gggagccua aagg	24
<210> 352	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 352	
gugggaagcc ucaaguggaa ccgaa	25
<210> 353	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 353		
aagaaauguc cuggaagcaa uguag		25
<210> 354		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 354		
agaaaugucc uggaagcaua guagg		25
<210> 355		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 355		
gaaauguccu ggaagcauua uaggg		25
<210> 356		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 356		
aauguccugg aagcauugua ggggg		25
<210> 357		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 357		
auguccugga agcauuguaa ggggg		25
<210> 358		

<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 358	
agaacaagggu uuggaaagca cuuc	24
<210> 359	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 359	
gaacaaggguu ugaaagcaa uucg	24
<210> 360	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 360	
aacaaggguuu ggaaagcaca ucug	24
<210> 361	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 361	
acaaggguuug gaaaggcacua cugg	24
<210> 362	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 362	
caaggguuugg aaaggcacua ugugg	25

<210> 363	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 363	
aagguuugga aagcacuca gugga	
	25
<210> 364	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 364	
agguuuggaa agcacuucua uggag	
	25
<210> 365	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 365	
uggaaagcac uucuguggaa gcacc	
	25
<210> 366	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 366	
guggaggcac cuuaauauca ccaga	
	25
<210> 367	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 367	
cuuauauauc ccagagugga ugcg	24
<210> 368	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 368	
uaauaucccc agagugggua cugac	25
<210> 369	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 369	
agagugggug cugacugcua cucac	25
<210> 370	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 370	
caagguauc cugggugcaa accaa	25
<210> 371	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 371	
ccugggugca caccaagaaa ugaac	25
<210> 372	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 372	
gugcacacca agaagugaaa cucga	25
<210> 373	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 373	
agcagauauu gccuugcuua agca	24
<210> 374	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 374	
gcagauauug ccuugcuaaa gcuaa	25
<210> 375	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 375	
cagauauugc cuugcuaaaa cuaag	25
<210> 376	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 376	
agauauugcc uugcuaaaga uaagc	25
<210> 377	
<211> 25	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 377	
gauauugccu ugcuaaagca aagca	25
<210> 378	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 378	
auauugccuu gcuuaagcua agcag	25
<210> 379	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 379	
uauugccuug cuaaaggcuaa gcagg	25
<210> 380	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 380	
ucaucacuga caaaguaaua ccagc	25
<210> 381	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 381	
ggacugaaug uuacaucaca ggcg	24

<210> 382	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 382	
gacugaaugu uacauacacua gcugg	25
<210> 383	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 383	
acugaauguu acaucacuga cuggg	25
<210> 384	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 384	
cugaauguua caucacugga ugaaa	25
<210> 385	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 385	
ugaauguuac aucacuggca gggga	25
<210> 386	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 386	

aauguuacau cacuggcuga ggaga	25
<210> 387	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 387	
gaaacccaag guaccuuuga gacg	24
<210> 388	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 388	
uccaccacug ucacaggaaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 389	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 389	
ugguaaugga cagaguuaua gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 390	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 390	
uacugcaacc ugacacgaua gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 391	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 391	
agaacuugcc aagcuuggua gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 392	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 392	
aacuugccaa gcuuggucaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 393	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 393	
uugccaagcu uggucaucua gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 394	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 394	
uggacagag uuaucgagga gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 395	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 395	
uggacagagu uaucgaggca gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 396	
<211> 36	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 396	
uggucaucua ugauaccaca gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 397	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 397	
uacugcagga auccagauua gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 398	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 398	
agaaaugucc uggaagcaua gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 399	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 399	
gacaacagaa uauuauccaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 400	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 400	
uggacacag uuaucaggaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 401	

<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 401	
gacaacagaa uauuauccaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 402	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 402	
auggacagag uuaucaggaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 403	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 403	
gacaacagaa uauuauccaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 404	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 404	
uccuguacca cauggcuaug cucaggu	27
<210> 405	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 405	

caaucuugga ccacauggcu uugcuca

27

<210> 406
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 406

guagcuaucc uggaccacau ggcuuug

27

<210> 407
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 407

gguaguuauc cuggaccaca uggcuuu

27

<210> 408
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 408

ugguaucaau ccuggaccac auggcuu

27

<210> 409
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 409

augguugcaa uccuggacca cauggcu

27

<210> 410
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 410	
caugguagca auccuggacc acauggc	27
<210> 411	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 411	
ccauguuagc aauccuggac cacaugg	27
<210> 412	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 412	
accauuguag caaucugga ccacaug	27
<210> 413	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 413	
ugccuugaua acucugucca ucaccau	27
<210> 414	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 414	
aggucuuucc ugugacagug guggagu	27
<210> 415	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 415	
cagguucuuc cugugacagu gguggag	27
<210> 416	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 416	
gcuugucagg uccuuccugu gacagug	27
<210> 417	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 417	
augacuaagc uuggcagguc cuuccug	27
<210> 418	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 418	
gaugaucaag cuuggcaggu cciuuccu	27
<210> 419	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 419	
uagauuacca agcuuggcag guccuuc	27
<210> 420	

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 420	
auagaugacc aagcuuggca gguccuu	27
<210> 421	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 421	
cauaguugac caagcuuggc agguccu	27
<210> 422	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 422	
ucauauauga ccaagcuagg caggucc	27
<210> 423	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 423	
gcauauaug accaagcuug gcagguc	27
<210> 424	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 424	

auguguuguc auagaugacc aagcuug	27
<210> 425	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 425	
auguuuaugu ggugucauag augacca	27
<210> 426	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 426	
gccaguauuu ggguaguuuu cuguggu	27
<210> 427	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 427	
caagcuagca uuuggguagu uuucugu	27
<210> 428	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 428	
aucaauccag cauuugggua guuuucu	27
<210> 429	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 429	
uucauuauca agccagcauu ugguag	27
<210> 430	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 430	
guucaugauc aagccagcau uuggua	27
<210> 431	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 431	
agcauuugga uuccugcagu aguucau	27
<210> 432	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 432	
ccacaucauc ugauuccug caguagu	27
<210> 433	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 433	
gccacugcau cuggauuccu gcaguag	27
<210> 434	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 434	
cugccucagc aucuggauuc cugcagu	27
<210> 435	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 435	
gcgucugguu gcaguacucc caccuga	27
<210> 436	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 436	
gcaguuccuu cugcgcugc gcauugc	27
<210> 437	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 437	
uaggcuugga accgggguaa cagucgg	27
<210> 438	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 438	
cuagguuugg aaccggggua acagucg	27
<210> 439	

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 439	
ucuagucuug gaaccgggg aacaguc	27
<210> 440	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 440	
cucuaugcuu ggaaccgggg uaacagu	27
<210> 441	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 441	
ccucuuggcu uggaaccggg guaacag	27
<210> 442	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 442	
gcccuuaggc uuggaaccgg guaacaca	27
<210> 443	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 443	
agccuuuagg cuuggaaccg ggguaac	27

<210> 444	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 444	
acucuuucca uuaccauggu agcacuc	27
<210> 445	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 445	
aacucugucc auuaccaugg uagcacu	27
<210> 446	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 446	
uaacuuuguc cauuaccaug guagcac	27
<210> 447	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 447	
auaacucugc ccauuaccau gguagca	27
<210> 448	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 448

gauauuuucug uccauuacca ugguagc 27

<210> 449

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 449

cgauaucucu guccauuacc augguag 27

<210> 450

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 450

ucgauuuacuc uguccauuac cauggua 27

<210> 451

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 451

cucgauaacu cuguccauua ccauggu 27

<210> 452

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 452

ccucguuaac ucuguccauu accaagg 27

<210> 453

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 453	
gccucuauaa cucuguccau uaccaug	27
<210> 454	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 454	
ugccuugaua acucugucc uuaccau	27
<210> 455	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 455	
gugccucgau aacucugucc auuacca	27
<210> 456	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 456	
cugugucagu gguggagaua gugccuc	27
<210> 457	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 457	
gaguguggug ucauagauga ccaagcu	27
<210> 458	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 458	
augcgugugu ggugucauag augacca	27
<210> 459	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 459	
uaugcuagug uggugucaua gaugacc	27
<210> 460	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 460	
cuauugugagu guggugucau agaugac	27
<210> 461	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 461	
ccaguuacag ugugaggaga ugugccu	27
<210> 462	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 462	
auccucugua uaacaauaag gggcugc	27

<210> 463	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 463	
gaucuuucgu auaacaaauaa gggcug	27
<210> 464	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 464	
guucauaagg agccucuagg cuuggaa	27
<210> 465	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 465	
guuggugcuu guucagaagg agccucu	27
<210> 466	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 466	
uauguuccuu gauaacucug uccauuu	27
<210> 467	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 467	

guauugugccu ugauaacucu guccauu	27
<210> 468	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 468	
aguauuuugcc uugauaacuc uguccau	27
<210> 469	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 469	
aagauaugugc cuugauaacu cugucca	27
<210> 470	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 470	
gaaguuuugug ccuugauaac ucugucc	27
<210> 471	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 471	
ugaaguauagu gccuugauaa cucuguc	27
<210> 472	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 472	
ucuuguucaa gccagcauuu ggguagu	27
<210> 473	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 473	
aguucuugau caagccagca uuugggu	27
<210> 474	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 474	
ucugguuuuc ggcaguaguu cuugauc	27
<210> 475	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 475	
aucuguaauu cggcaguagu ucuugau	27
<210> 476	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 476	
gaucuugauu ucggcaguag uucuuga	27
<210> 477	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 477

aggauuugga uuucggcagu aguucuu

27

<210> 478

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 478

cacaguaucu ggaauuucggc aguaguu

27

<210> 479

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 479

uguauuuacac caagggcug ccacagg

27

<210> 480

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 480

uuguauaaca ccaagggcu gccacag

27

<210> 481

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 481

guuguuuaac accaagggc ugccaca

27

<210> 482

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 482	
uguuguaaua caccaagggg cugccac	27
<210> 483	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 483	
cuguuuuaua acaccaaggg gcugcca	27
<210> 484	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 484	
ucuguuguaau aacaccaagg ggcugcc	27
<210> 485	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 485	
aucuguugua uaacaccaag gggcugc	27
<210> 486	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 486	

gaucuuuugu auaacaccaa ggggcug

27

<210> 487

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 487

ggaucuguug uauaacacca aggggcu

27

<210> 488

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 488

cguguuaggu ugcaguacuc ccaccug

27

<210> 489

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 489

ucgugucagg uugcaguacu cccaccu

27

<210> 490

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 490

gcaucuuguc agguugcagu acuccca

27

<210> 491

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 491	
agcauugugu cagguugcag uacuccc	27
<210> 492	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 492	
ugagcuucgu gucagguugc aguacuc	27
<210> 493	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 493	
cugaguaucg ugucagguug caguacu	27
<210> 494	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 494	
ucugaucauc gugucagguu gcaguac	27
<210> 495	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 495	
aucugugcau cgugucaggu ugcagua	27
<210> 496	
<211> 27	

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 496

caucuuagca ucgugucagg uuggcagu

27

<210> 497

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 497

ugcauuugag caucguguca gguugca

27

<210> 498

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 498

ucugcuucug agcaucgugu cagguug

27

<210> 499

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 499

uucuguaucu gagcaucgug ucagguu

27

<210> 500

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 500

auucuucauc ugagcaucgu gucaggu

27

<210> 501

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 501	
cauucugcau cugagcaucg ugcucagg	27
<210> 502	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 502	
ccauuuugca ucugagcauc gugucag	27
<210> 503	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 503	
uccauucugc aucugagcau cguguca	27
<210> 504	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 504	
guccauucug caucugagca ucguguc	27
<210> 505	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 505	

aacucugucc	auaaugguag	uagcagu	27
<210>	506		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	506		
uaacuuuguc	cauaauggua	guagcag	27
<210>	507		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	507		
guaacucugu	ccauaauggu	aguagca	27
<210>	508		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	508		
gguaauucug	uccauaaugg	uaguagc	27
<210>	509		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	509		
cgguaucucu	guccauaaug	guaguag	27
<210>	510		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		

<400> 510	
ucgguuacuc uguccauaau gguagua	27
<210> 511	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 511	
cucguuaacu cuguccauaa ugguagu	27
<210> 512	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 512	
ccucguuaac ucuguccaua augguag	27
<210> 513	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 513	
gugacugugg ugagaguaugu gccucgg	27
<210> 514	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 514	
aguucuuuccu gugacagugg ugagagua	27
<210> 515	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 515

accaaucuug gcaaguucuu ccuguga

27

<210> 516

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 516

gaccaugcuu ggcaaguucu uccugug

27

<210> 517

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 517

ugaccuagcu uggcaaguuc uuccugu

27

<210> 518

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 518

augacuaagc uuggcaaguu cuuccug

27

<210> 519

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 519

gaugaucaag cuuggcaagu ucuuccu

27

<210> 520

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 520	
agaugucaa gcuuggcaag uucuucc	27
<210> 521	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 521	
uagauuacca agcuuggcaa guucuuc	27
<210> 522	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 522	
auagaugacc aagcuuggca aguucuu	27
<210> 523	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 523	
cauaguugac caagcuuggc aaguucu	27
<210> 524	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 524	
ucauauauga ccaagcuugg caaguuc	27

<210> 525	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 525	
gucauugaug accaagcuug gcaaguu	27
<210> 526	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 526	
ugucauagau gaccaagcuu ggcaagu	27
<210> 527	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 527	
gugucuuaga ugaccaagcu uggcaag	27
<210> 528	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 528	
gguguugugu cauagaugac caagcuu	27
<210> 529	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 529	
cuugguuuggu gucauagaug accaagc	27
<210> 530	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 530	
gcuggugugg ugucauagau gaccaag	27
<210> 531	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 531	
augcuugugu ggugucauag augacca	27
<210> 532	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 532	
cuauguuggu guggugucau agaugac	27
<210> 533	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 533	
acauauucugg ugugguguca uagauga	27
<210> 534	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 534	
cgacuuugcu gguguggugu cauagau	27
<210> 535	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 535	
uuugguuagu uuuucugggu ccgacua	27
<210> 536	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 536	
auuuguguag uuuucugggg uccgacu	27
<210> 537	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 537	
ucaggucagc auuuggguag uuuucug	27
<210> 538	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 538	
uguaauacca agggcgaauc ucagcau	27
<210> 539	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 539	
guguaucacc aaggcgaaucucagca	27
<210> 540	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 540	
ugguguaaca ccaagggcga aucucag	27
<210> 541	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 541	
augguuuaac accaagggcga aaucuca	27
<210> 542	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 542	
uccauugugu aacaccaagg gcgaauc	27
<210> 543	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 543	
cuggguucca ugguguaaca ccaaggg	27

<210> 544	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 544	
acugguaucc augguguaac accaagg	27
<210> 545	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 545	
cacugugauc caugguguaa caccaag	27
<210> 546	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 546	
acacuuggau ccauggugua acaccaa	27
<210> 547	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 547	
ugacauuggg auccauggug uaacacc	27
<210> 548	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 548	

ugagauuugc aaggacacuu gauucug	27
<210> 549	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 549	
gugaguguug caaggacacu ugauucu	27
<210> 550	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 550	
cgugauaguu gcaaggacac uugauuc	27
<210> 551	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 551	
aaugauccuc gauaacucug uccauca	27
<210> 552	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 552	
gaaugugccu cgauaacucu guccauc	27
<210> 553	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 553	
uugucuucug augccagugu gguguca	27
<210> 554	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 554	
auugguaucc augguaaac accaagg	27
<210> 555	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 555	
cauugugauc caugguauaa caccaag	27
<210> 556	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 556	
acauuuggau ccaugguaa acaccaa	27
<210> 557	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 557	
gacauuggga uc当地guau aacacca	27
<210> 558	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 558

gucaguuugc aguacuccca ucugaca

27

<210> 559

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 559

uguguuaggu ugcaguacuc ccaucug

27

<210> 560

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 560

uugugucagg uugcaguacu cccaucu

27

<210> 561

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 561

auuguuucag guugcaguac ucccauc

27

<210> 562

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 562

cauuguguca gguugcagua cuccau

27

<210> 563

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 563

cguuguugcu uguucagaaa cagccgu

27

<210> 564

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 564

gcuccuuugg ugcuuguuca gaaacag

27

<210> 565

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 565

uguccuuccu guaacagugg uggagaa

27

<210> 566

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 566

augucuuucc uguaacagug guggaga

27

<210> 567

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 567

cauguucuuc cuguaacagu gguggag

27

<210> 568

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 568

gguucucuga ugccagugug gugucau

27

<210> 569

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 569

ugguuuucug augccagugu gguguca

27

<210> 570

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 570

caggcuacca uuuggguagu auucugu

27

<210> 571

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 571

ucaggucacc auuuggguag uauucug

27

<210> 572

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 572	
gucaguccac cauuuggua guauucu	27
<210> 573	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 573	
uucaguugg gcuucuucag aaggaag	27
<210> 574	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 574	
uuucauuugg ugcuucuca gaaggaa	27
<210> 575	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 575	
uuuucuguug gugcuucuuc agaagga	27
<210> 576	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 576	
guuuuuuaguu ggugcuucuu cagaagg	27
<210> 577	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 577	
uguuuucagu uggugcuucu ucagaag	27
<210> 578	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 578	
cuguuuucag uuggugcuuc uucagaa	27
<210> 579	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 579	
gcuguuuuca guuggugcuu cuucaga	27
<210> 580	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 580	
ugcuguuuuuc aguuggugcu ucuucag	27
<210> 581	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 581	
gugcuuuuuu caguuggugc uucuuca	27
<210> 582	

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 582

agugcuguuu ucaguuggug cuucuuc

27

<210> 583

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 583

caguguuguu uucaguuggu gcuucuu

27

<210> 584

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 584

ccaguuucugu uuucaguugg ugcuucu

27

<210> 585

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 585

gccucuauaa cucuguccau caccucg

27

<210> 586

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 586

uguucuuuccu	gugauagugg	uggagag	27
<210>	587		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	587		
auguuuuuucc	ugugauagug	guggaga	27
<210>	588		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	588		
cauguucuuc	cugugauagu	gguggag	27
<210>	589		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	589		
acauguucuu	ccugugauag	uggugga	27
<210>	590		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	590		
gacauuuuucu	uccugugaua	guggugg	27
<210>	591		
<211>	27		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		

<400> 591	
ugacauguuc uuccugugau aguggug	27
<210> 592	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 592	
cugacuuguu cuuccuguga uaguggu	27
<210> 593	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 593	
acugauaugu ucuuccugug auagugg	27
<210> 594	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 594	
gacugucaug uucuuccugu gauagug	27
<210> 595	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 595	
agacuuacau guucuuccug ugauagu	27
<210> 596	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 596	
aagacugaca uguucuuccu gugauag	27
<210> 597	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 597	
caagauugac auguucuucc ugugaua	27
<210> 598	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 598	
ccaagucuga cauguucuuc cugugau	27
<210> 599	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 599	
accaauacug acauguucuu ccuguga	27
<210> 600	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 600	
acgacuaaga cugacauguu cuuccug	27
<210> 601	

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 601	
gacgaucaag acugacaug ucuuccu	27
<210> 602	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 602	
agacguccaa gacugacaug uucuucc	27
<210> 603	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 603	
uagacuacca agacugacau guucuuc	27
<210> 604	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 604	
uaguauaaug ggauccuccg augccaa	27
<210> 605	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 605	
cugguuaggc cagcauuugg auaguau	27

<210> 606	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 606	
gcuuguucag aaggagccuc ugugcuu	27
<210> 607	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 607	
cucaguuggu gcuuguucag aaggagc	27
<210> 608	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 608	
ucucaugugg ugcuuguuca gaaggag	27
<210> 609	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 609	
uucucuggug gugcuuguuc agaagga	27
<210> 610	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 610	
uuucuuagg ugugcuuguu cagaagg	27
<210> 611	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 611	
uuuuucagg ugugcuugu ucagaag	27
<210> 612	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 612	
cuuuuuucag guggugcuug uucagaa	27
<210> 613	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 613	
gcuuuuuca gguggugcuu guucaga	27
<210> 614	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 614	
ggcuuuuuc agguggugcu uguucag	27
<210> 615	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 615	
gggcuuuuuu cagguggugc uuguuca	27
<210> 616	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 616	
caggguuuuu cucaggugc gcuuguu	27
<210> 617	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 617	
acaggucuuu ucucaggugg ugcuugu	27
<210> 618	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 618	
cacagugcuu uucucaggug gugcuug	27
<210> 619	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 619	
uccuguacca cagggcuuuu cucagg	27
<210> 620	
<211> 27	

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 620

ugguaaucaau ccuggaccac agggcuu

27

<210> 621

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 621

ccauguuuagc aauccuggac cacaggg

27

<210> 622

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 622

gguccuuccu gugacagugg uggagga

27

<210> 623

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 623

aggucuuucc ugugacagug guggagg

27

<210> 624

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 624

aguguuguau cauagaugac caagauu

27

<210> 625	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 625	
caguguggua ucauagauga ccaagau	27
<210> 626	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 626	
ccaguuuggu aucauagaug accaaga	27
<210> 627	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 627	
gccagugugg uaucauagau gaccaag	27
<210> 628	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 628	
ugccauugug guaucuaga ugaccaa	27
<210> 629	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 629	

augccugugu gguaucauag augacca	27
<210> 630	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 630	
gaugcuagug ugguaucuaa gaugacc	27
<210> 631	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 631	
ugaugucagu gugguaucu agaugac	27
<210> 632	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 632	
cugauuccag ugugguauc uagauga	27
<210> 633	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 633	
ucugaugcca gugugguauc auagaug	27
<210> 634	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 634	
cucuguugcc agugugguaau cauagau	27
<210> 635	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 635	
guccuuugau gccagugugg uaucaua	27
<210> 636	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 636	
gggucuucug augccagugu gguauca	27
<210> 637	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 637	
uuugguuagu uuucuggggu ccucuga	27
<210> 638	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 638	
auuuguguag uuuucugggg uccucug	27
<210> 639	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 639

gaaucuggau uccugcagua guucucg

27

<210> 640

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 640

ccagauucug gauuccugca guaguuc

27

<210> 641

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 641

ucccauaauc uggaauccug caguagu

27

<210> 642

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 642

uucccugaaau cuggauuccu gcaguag

27

<210> 643

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 643

uuuccuagaa ucuggauucc ugcagua

27

<210> 644

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 644

guuucucaga aucuggauuc cugcagu

27

<210> 645

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 645

uguuuuccag aaucuggauu ccugcag

27

<210> 646

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 646

gguuguuucc cagaaucugg auuccug

27

<210> 647

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 647

uuguguaaca ccaggguugu uuccag

27

<210> 648

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 648

guuguuuaac accaggguug uuuccca

27

<210> 649

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 649

gauuguagua cuccaccuc acacacg

27

<210> 650

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 650

agauuucagu acuccaccu cacacac

27

<210> 651

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 651

ucagauugca guacuccac cucacac

27

<210> 652

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 652

gucaguuugc aguacucca ccucaca

27

<210> 653

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic		
<400> 653		
auucuuuuuc ugagcauugu gucagau	27	
<210> 654		
<211> 27		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 654		
gauucuguuu cugagcauug ugucaga	27	
<210> 655		
<211> 27		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 655		
ugauuuuguu ucugagcauu gugucag	27	
<210> 656		
<211> 27		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 656		
cugauucugu uucugagcau uguguca	27	
<210> 657		
<211> 27		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 657		
ccugauucug uuucugagca uuguguc	27	
<210> 658		
<211> 27		

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 658	
accuguuuuc guuucugagc auugugu	27
<210> 659	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 659	
caccuuauuc uguuucugag cauugug	27
<210> 660	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 660	
acaccugauu cuguuucuga gcauugu	27
<210> 661	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 661	
gacacuugau ucuguuucug agcauug	27
<210> 662	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 662	
ggacaucuga uucuguuuucu gagcauu	27
<210> 663	

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 663	
uaggauaccu gauucuguuu cugagca	27
<210> 664	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 664	
ucuaguacac cugauucugu uucugag	27
<210> 665	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 665	
cucuaugaca ccugauucug uuucuga	27
<210> 666	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 666	
ucucuuggac accugauucu guuucug	27
<210> 667	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 667	

gucucuagga caccugauuc uguuucu	27
<210> 668	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 668	
agucuuuagg acaccugauu cuguuuc	27
<210> 669	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 669	
ggaguuucua ggacaccuga uucuguu	27
<210> 670	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 670	
ugggauucuc uaggacaccu gauucug	27
<210> 671	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 671	
agugguaguc ucuaggacac cugauuc	27
<210> 672	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 672	
caacauuggg agucucuagg acaccug	27
<210> 673	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 673	
uggaauaaca guggagucu cuaggac	27
<210> 674	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 674	
cuggaucaac agugggaguc ucuagga	27
<210> 675	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 675	
acuguuacaa cagugggagu cucuagg	27
<210> 676	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 676	
aacuguaaca acagugggag ucucuag	27
<210> 677	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 677

gaacuugaac aacaguggga gucucua

27

<210> 678

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 678

ggaacuggaa caacaguggg agucucu

27

<210> 679

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 679

caguuugugc ugcuucagaa ugagccu

27

<210> 680

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 680

ucaguuggug cugcuucaga augagcc

27

<210> 681

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 681

cucaguuggu gcugcuucag aaugagc

27

<210> 682

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 682	
gcucauuugg ugcugcuuca gaaugag	27
<210> 683	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 683	
ugcucuguug gugcugcuuc agaauga	27
<210> 684	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 684	
uugcuuaguu ggugcugcuu cagaaug	27
<210> 685	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 685	
uuugcucagu ugugcugc uucagaa	27
<210> 686	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 686	
guuuguucag uuggugcugc uucagaa	27

<210> 687	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 687	
gguuuucuca guuggugcug cuucaga	27
<210> 688	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 688	
ggguuugcuc aguuggugcu gcuucag	27
<210> 689	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 689	
ggguuugcu caguuggugc ugcuua	27
<210> 690	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 690	
ucugguauu accaugguag cacugcc	27
<210> 691	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 691

cucuguccau uaccauggua gcacugc

27

<210> 692

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 692

uuccuuugac agugguggag aaugugc

27

<210> 693

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 693

uugacuuguc cuuccuguga caguggu

27

<210> 694

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 694

auugauaugu cciuccugug acagugg

27

<210> 695

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 695

gauuguau guccuuccugu gacagug

27

<210> 696

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 696	
agauuuacau guccuuccug ugacagu	27
<210> 697	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 697	
aagauugaca uguccuuccu gugacag	27
<210> 698	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 698	
caagauugac auguccuucc uggaca	27
<210> 699	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 699	
accaaauauug acauguccuu ccuguga	27
<210> 700	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 700	
gaccaugauu gacauguccu uccugug	27
<210> 701	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 701	
ugaccuagau ugacaugucc uuccugu	27
<210> 702	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 702	
augacuaaga uugacauguc cuuccug	27
<210> 703	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 703	
gaugaucaag auugacaugu ccuuccu	27
<210> 704	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 704	
ggauguccaa gauugacaug uccuucc	27
<210> 705	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 705	
uggauuacca agauugacau guccuuc	27

<210> 706	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 706	
auggaugacc aagauugaca uguccuu	27
<210> 707	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 707	
caugguugac caagauugac auguccu	27
<210> 708	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 708	
ucauguauga ccaagauuga caugucc	27
<210> 709	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 709	
gucauugaug accaagauug acauguc	27
<210> 710	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 710	

ugucauggau gaccaagauu gacaugu	27
<210> 711	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 711	
gugucuugga ugaccaagau ugacaug	27
<210> 712	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 712	
gguguuagg augaccaaga uugacau	27
<210> 713	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 713	
uggugucaug gaugaccaag auugaca	27
<210> 714	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 714	
gugguuucau ggaugaccaa gauugac	27
<210> 715	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 715	
ugugguguca uggaugacca agauuga	27
<210> 716	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 716	
guguguuguc auggaugacc aagauug	27
<210> 717	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 717	
ggauuucugc aguaguucau ugucagg	27
<210> 718	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 718	
uggauuuccug caguaguuca uugucag	27
<210> 719	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 719	
cuggauuccu gcaguaguuc auuguca	27
<210> 720	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 720

ucugguuucc ugcaguaguu cauuguc

27

<210> 721

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 721

aucuguaauuc cugcaguagu ucauugu

27

<210> 722

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 722

caucuugauu ccugcaguag uucauug

27

<210> 723

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 723

gcaucuggau uccugcagua guucauu

27

<210> 724

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 724

aucgguaauc ggauuccugc aguaguu

27

<210> 725

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 725

uccauuguaa aacaccaagg gccugua

27

<210> 726

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 726

cuggguucca ugguaaaaca ccaaggg

27

<210> 727

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 727

gcugugucc augguaaaac accaagg

27

<210> 728

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 728

ugcugugguc caugguaaaa caccaag

27

<210> 729

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 729

augcuugggu ccaugguaaa acaccaa

27

<210> 730

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 730

gaugcugggg uccaugguaa aacacca

27

<210> 731

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 731

cugauucugg gguccauggu aaaacac

27

<210> 732

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 732

gcaucucguc agguugcagu acuccca

27

<210> 733

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 733

agcauugcgu cagguugcag uacuccc

27

<210> 734

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 734	
ugagcuucgc gucaggugc aguacuc	27
<210> 735	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 735	
cugaguaucg cgucagguug caguacu	27
<210> 736	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 736	
ugucuuagca ucgcgcucagg uugcagu	27
<210> 737	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 737	
uucugugucu gagcaucgcg ucagguu	27
<210> 738	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 738	
cuucuuuguc ugagcaucgc gucaggu	27
<210> 739	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 739	
acaguuccuu cugugucuga gcaucgc	27
<210> 740	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 740	
cacaguuccu ucugugucug agcaucg	27
<210> 741	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 741	
agcgaucaca guccuucug ugucuga	27
<210> 742	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 742	
ucccauaauc aaaugaagag gaugcac	27
<210> 743	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 743	
uucccucaau caaaugaaga ggaugca	27
<210> 744	

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 744	
cuucuacaa ucaaaugaag aggaugc	27
<210> 745	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 745	
gcuucucaca aucaaaugaa gaggaug	27
<210> 746	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 746	
ggcuuuccac aaucaaauga agaggau	27
<210> 747	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 747	
ugagguuucc cacaauaaa ugaagag	27
<210> 748	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 748	

uugagucuuc ccacaauc aaugaaga	27
<210> 749	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 749	
cuugaugcuu cccacaauc aaugaag	27
<210> 750	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 750	
acuuguggcu ucccacaauc aaaugaa	27
<210> 751	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 751	
cacuuuaggc uucccacaauc caaauga	27
<210> 752	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 752	
uucggucca cuugaggcuu cccacaa	27
<210> 753	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 753

cuacauugcu uccaggacau uuucuucg

27

<210> 754

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 754

ccuacauugc uuccaggaca uuucuuc

27

<210> 755

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 755

cccuauaaug cuuccaggac auuucuu

27

<210> 756

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 756

cccccuacaa ugcuuccagg acauuuc

27

<210> 757

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 757

cccccuuaca augcuuccag gacauuu

27

<210> 758

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 758

agaagugcuu uccaaaccuu guucuga

27

<210> 759

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 759

cagaauugcu uuccaaaccu uguucug

27

<210> 760

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 760

acagaugugc uuuccaaacc uuguucu

27

<210> 761

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 761

cacaguagug cuuuccaaac cuuguuc

27

<210> 762

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 762

ccacauaagu gcuuuccaaa ccuuguu

27

<210> 763

<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 763	
uccacugaag ugcuuuccaa accuugu	27
<210> 764	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 764	
cuccauagaa gugcuuucca aaccuug	27
<210> 765	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 765	
ggugcuucca cagaagugcu uuccaaa	27
<210> 766	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 766	
ucuggugaua uuaaggugcc uccacag	27
<210> 767	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 767	
cagcauccac ucuggggaua uuaaggu	27

<210> 768	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 768	
gucaguaccc acucugggga uauuaag	27
<210> 769	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 769	
gugaguagca gucagcaccc acucugg	27
<210> 770	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 770	
uugguuugca cccaggauga ccuugua	27
<210> 771	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 771	
guucauuuucu uggugugcac ccaggau	27
<210> 772	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 772

ucgaguuuca cuucuuggug ugcaccc 27

<210> 773

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 773

uagcUUUAGC aaggcaauau cugcuug 27

<210> 774

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 774

uuagcUUUAGC caaggcaaua ucugcuu 27

<210> 775

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 775

cuuaguuuua gcaaggcaau aucugcu 27

<210> 776

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 776

gcuuauuuu agcaaggcaa uaucugc 27

<210> 777

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 777	
ugcuuugcuu uagcaaggca auaucug	27
<210> 778	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 778	
cugcuuagcu uuagcaaggc aaauaucu	27
<210> 779	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 779	
ccugcuuagc uuuagcaagg caauauc	27
<210> 780	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 780	
gcugguauua cuuugucagu gaugacg	27
<210> 781	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 781	
cagccuguga uguaacauuc aguccug	27
<210> 782	
<211> 27	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 782	
ccagcuagug auguaacauu caguccu	27
<210> 783	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 783	
cccagucagu gauguaacau ucagucc	27
<210> 784	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 784	
ccccauccag ugauguaaca uucaguc	27
<210> 785	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 785	
uccccugcca gugauguaac auucagu	27
<210> 786	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 786	
ucuccucagc cagugaugua acauuca	27

<210> 787	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 787	
cagucucaaaa gguaccuagg guuucuc	
	27
<210> 788	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 788	
uuuccuguga caguggugga gg	
	22
<210> 789	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 789	
uauaacucug uccauuuacca gg	
	22
<210> 790	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 790	
uaucguguca gguugcagua gg	
	22
<210> 791	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 791	

uaccaagcuu ggcaaguucu gg	22
<210> 792	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 792	
uugaccaagc uuggcaaguu gg	22
<210> 793	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 793	
uagaugacca agcuuggcaa gg	22
<210> 794	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 794	
uccucgauaa cucuguccau gg	22
<210> 795	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 795	
ugccucgaua acucugucca gg	22
<210> 796	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 796	
ugugguauc uagaugacca gg	22
<210> 797	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 797	
uaaucuggau uccugcagua gg	22
<210> 798	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 798	
uaugcuucca ggacauuucu gg	22
<210> 799	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 799	
uuggauaaua uucuguguc gg	22
<210> 800	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 800	
uccuugauaa cucuguccau gg	22
<210> 801	
<211> 22	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 801	
uuggauaaua uucuguuguc gg	22
<210> 802	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 802	
uccuugauaa cucuguccau gg	22
<210> 803	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 803	
uuggauaaua uucuguuguc gg	22
<210> 804	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 804	
cugagcaaag ccauguggu	19
<210> 805	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 805	
agcaaagcca uguggucca	19
<210> 806	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 806	
aagccaugug guccaggau	19
<210> 807	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 807	
agccaugugg uccaggauu	19
<210> 808	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 808	
gccauguggu ccaggauug	19
<210> 809	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 809	
ccaugugguc caggauugc	19
<210> 810	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 810	

cauguggucc aggauugcu 19

<210> 811
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 811

auguggucca ggauugcua 19

<210> 812
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 812

ugugguccag gauugcuac 19

<210> 813
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 813

ggugaauggac agaguuauc 19

<210> 814
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 814

uccaccacug ucacaggaa 19

<210> 815
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 815	
ccaccacugu cacaggaag	19
<210> 816	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 816	
cugucacagg aaggaccug	19
<210> 817	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 817	
ggaaggaccu gccaaaggcuu	19
<210> 818	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 818	
gaaggaccug ccaaggcuug	19
<210> 819	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 819	
aggaccugcc aagcuuggu	19
<210> 820	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 820	
ggaccugcca agcuugguc	19
<210> 821	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 821	
gaccugccaa gcuugguca	19
<210> 822	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 822	
accugccaag cuuggucau	19
<210> 823	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 823	
ccugccaagc uuggucauc	19
<210> 824	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 824	
agcuugguca ucuaugaca	19
<210> 825	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 825	
gucaucuaug acaccacau	19
<210> 826	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 826	
cacagaaaac uacccaaau	19
<210> 827	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 827	
agaaaaacuac ccaaauugcu	19
<210> 828	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 828	
aaaacuaccc aaaugcugg	19
<210> 829	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 829	

acccaaaugc uggcuugau	19
<210> 830	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 830	
cccaaaugcu ggcuugauc	19
<210> 831	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 831	
gaacuacugc aggaaucca	19
<210> 832	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 832	
uacugcagga auccagau	19
<210> 833	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 833	
acugcagga uccagau	19
<210> 834	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 834	
ugcaggaauc cagaugcug	19
<210> 835	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 835	
aggugggagu acugcaacc	19
<210> 836	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 836	
aaugcucaga cgcagaagg	19
<210> 837	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 837	
gacuguuacc ccgguucca	19
<210> 838	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 838	
acuguuaccc cgguuccaa	19
<210> 839	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 839	
cuguuacccc gguuccaag	19
<210> 840	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 840	
uguuaccccg guuccaagc	19
<210> 841	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 841	
guuaccccg uuccaagcc	19
<210> 842	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 842	
uuaccccggu uccaagccu	19
<210> 843	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 843	
uaccccgguu ccaagccua	19
<210> 844	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 844	
gugcuaccau gguauaggga	19
<210> 845	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 845	
ugcuaccaug guaaggac	19
<210> 846	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 846	
gcuaccaugg uaauggaca	19
<210> 847	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 847	
cuaccauggu aauggacag	19
<210> 848	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 848	
uaccauggua auggacaga	19

<210> 849	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 849	
accaugguaa uggacagag	19
<210> 850	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 850	
ccaugguau ggacagagu	19
<210> 851	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 851	
caugguaaug gacagaguu	19
<210> 852	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 852	
augguaaugg acagaguua	19
<210> 853	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 853	
ugguaaugga cagaguaua	19
<210> 854	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 854	
gguaauggac agaguuauc	19
<210> 855	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 855	
guuaaggaca gaguuaucg	19
<210> 856	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 856	
ggcacauacu ccaccacug	19
<210> 857	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 857	
cuuggucauc uaugacacc	19
<210> 858	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic		
<400> 858		
gucaucuaug acaccacac	19	
<210> 859		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 859		
ucaucuauga caccacacu	19	
<210> 860		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 860		
caucuaugac accacacuc	19	
<210> 861		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 861		
gcacauacuc caccacugu	19	
<210> 862		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 862		
agcccuuau uguuauacg	19	
<210> 863		
<211> 19		

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 863	
cccccuuauu guuauacga	19
<210> 864	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 864	
ccaagccuag aggccuuu	19
<210> 865	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 865	
aggccuuc ugaacaaggc	19
<210> 866	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 866	
uggacagag uuaucagg	19
<210> 867	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 867	
uggacagagu uaucaaggc	19

<210> 868	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 868	
ggacagaguu aucaaggca	19
<210> 869	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 869	
gacagaguua ucaaggcac	19
<210> 870	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 870	
acagaguaua caaggcaca	19
<210> 871	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 871	
cagaguuauc aaggcacau	19
<210> 872	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 872	

uacccaaaug cuggcuuga	19
<210> 873	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 873	
ccaaaugcug gcuugauca	19
<210> 874	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 874	
ucaagaacua cugccgaaa	19
<210> 875	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 875	
caagaacuac uggcgaaau	19
<210> 876	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 876	
aagaacuacu gccgaaauc	19
<210> 877	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 877	
gaacuacugc cgaaaucca	19
<210> 878	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 878	
cuacugccga aauccagau	19
<210> 879	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 879	
uguggcagcc ccuuggugu	19
<210> 880	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 880	
guggcagccc cuugguguu	19
<210> 881	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 881	
uggcagcccc uugguguua	19
<210> 882	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 882		
ggcagcccu ugguguau	19	
<210> 883		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 883		
gcagccccuu gguguuaua	19	
<210> 884		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 884		
cagccccuug guguauac	19	
<210> 885		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 885		
agccccuugg uguuauaca	19	
<210> 886		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 886		
gccccuugg guauacaa	19	
<210> 887		

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 887	
ccccuuggug uuauacaac	19
<210> 888	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 888	
ggugggagua cugcaaccu	19
<210> 889	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 889	
gugggaguac ugcaaccug	19
<210> 890	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 890	
ggaguacugc aaccugaca	19
<210> 891	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 891	

gaguacugca accugacac

19

<210> 892
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 892

guacugcaac cugacacgaa

19

<210> 893
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 893

uacugcaacc ugacacgau

19

<210> 894
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 894

acugcaaccu gacacgaug

19

<210> 895
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 895

cugcaaccug acacgaugc

19

<210> 896
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 896	
ugcaaccuga cacgaugcu	19
<210> 897	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 897	
caaccugaca cgaugcuca	19
<210> 898	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 898	
accugacacg augcucaga	19
<210> 899	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 899	
ccugacacga ugcucagau	19
<210> 900	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 900	
cugacacgau gcucagaug	19
<210> 901	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 901	
ugacacgaug cucagau	19
<210> 902	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 902	
gacacgaugc ucagaugca	19
<210> 903	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 903	
acacgaugcu cagaugcag	19
<210> 904	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 904	
cacgaugcuc agauggcaga	19
<210> 905	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 905	
ugcuacuacc auuauggac	19
<210> 906	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 906	
gcuacuacca uuauggaca	19
<210> 907	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 907	
cuacuaccau uauggacag	19
<210> 908	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 908	
uacuaccauu auggacaga	19
<210> 909	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 909	
acuaccauuua uggacagag	19
<210> 910	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 910	

cuaccauuau ggacagagu	19
<210> 911	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 911	
uaccauuau gacagaguu	19
<210> 912	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 912	
accauuau gg acagaguua	19
<210> 913	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 913	
gaggcacaua cuccaccac	19
<210> 914	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 914	
cuccaccacu gucacagga	19
<210> 915	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 915	
acaggaagaa cuugccaag	19
<210> 916	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 916	
caggaagaac uugccaagc	19
<210> 917	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 917	
aggaagaacu ugccaagcu	19
<210> 918	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 918	
ggaagaacuu gccaaagcuu	19
<210> 919	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 919	
gaagaacuug ccaagcuug	19
<210> 920	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 920	
agaacuugc caagcuugg	19
<210> 921	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 921	
agaacuugcc aagcuuggu	19
<210> 922	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 922	
gaacuugcca agcuugguc	19
<210> 923	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 923	
aacuugccaa gcuugguca	19
<210> 924	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 924	
acuugccaag cuuggucau	19
<210> 925	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 925	
cuugccaagc uuggucauc	19
<210> 926	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 926	
uugccaagcu uggucaucu	19
<210> 927	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 927	
ugccaagcua ggucaucua	19
<210> 928	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 928	
gcuuggucau cuaugacac	19
<210> 929	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 929	
uuggucaucu augacacca	19

<210> 930	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 930	
uggucaucua ugacaccac	19
<210> 931	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 931	
gucaucuaug acaccacac	19
<210> 932	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 932	
caucuaugac accacacca	19
<210> 933	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 933	
aucuaugaca ccacaccag	19
<210> 934	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 934	
cuaugacacc acaccagca	19
<210> 935	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 935	
gucggacccc agaaaacua	19
<210> 936	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 936	
ucggaccca gaaaacuac	19
<210> 937	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 937	
gaaaacuacc caaaugcug	19
<210> 938	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 938	
gcugagauuc gccuuggu	19
<210> 939	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 939	
cugagauucg cccuuggug	19
<210> 940	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 940	
gagauucgcc cuugguguu	19
<210> 941	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 941	
agauucgccc uugguguua	19
<210> 942	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 942	
uucgccccuug guguuacac	19
<210> 943	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 943	
cuugguguua caccaugga	19
<210> 944	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 944	
uugguguuac accauggau	19
<210> 945	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 945	
ugguguuaca ccauggauc	19
<210> 946	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 946	
gguguuacac cauggaucc	19
<210> 947	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 947	
uguuacacca uggauccca	19
<210> 948	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 948	
gaaaucaagug uccuugcaa	19

<210> 949	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 949	
aaucaggugu ccuugcaac	19
<210> 950	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 950	
aucaaguguc cuugcaacu	19
<210> 951	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 951	
uggacagag uuaucgagg	19
<210> 952	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 952	
uggacagagu uaucgaggc	19
<210> 953	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 953	

acaccacacu ggcaucaga	19
<210> 954	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 954	
uugguguuau accauggau	19
<210> 955	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 955	
ugguguuuaa ccauggauc	19
<210> 956	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 956	
gguguuauac cauggaucc	19
<210> 957	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 957	
guguuauacc auggauccc	19
<210> 958	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 958	
ucagauuggga guacugcaa	19
<210> 959	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 959	
gaugggagua cugcaaccu	19
<210> 960	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 960	
augggaguac ugcaaccug	19
<210> 961	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 961	
ugggaguacu gcaaccuga	19
<210> 962	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 962	
gggaguacug caaccugac	19
<210> 963	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 963		
ggcuguuuucu gaacaagca		19
<210> 964		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 964		
guuucugaac aagcaccaa		19
<210> 965		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 965		
cuccaccacu guuacagga		19
<210> 966		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 966		
uccaccacug uuacaggaa		19
<210> 967		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 967		
ccaccacugu uacaggaag		19
<210> 968		

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 968	
gacaccacac uggcaucag	19
<210> 969	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 969	
acaccacacu ggcacuaga	19
<210> 970	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 970	
agaauacuac ccaauggu	19
<210> 971	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 971	
gaauacuacc caaauggug	19
<210> 972	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 972	

aauacuaccc aaauggugg

19

<210> 973

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 973

uccuucugaa gaagcacca

19

<210> 974

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 974

ccuucugaag aagcaccaa

19

<210> 975

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 975

cuucugaaga agcaccaa

19

<210> 976

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 976

uucugaagaa gcaccaa

19

<210> 977

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 977	
ucugaagaag caccaacug	19
<210> 978	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 978	
cugaagaagc accaacugua	19
<210> 979	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 979	
ugaagaagca ccaacugaa	19
<210> 980	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 980	
gaagaagcac caacugaaa	19
<210> 981	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 981	
aagaagcacc aacugaaaa	19
<210> 982	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 982	
agaagcacca acugaaaac	19
<210> 983	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 983	
gaagcaccaa cugaaaaca	19
<210> 984	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 984	
aagcaccaac ugaaaacag	19
<210> 985	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 985	
aggugauugga cagaguauu	19
<210> 986	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 986	
cuccaccacu aucacagga	19
<210> 987	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 987	
uccaccacua ucacaggaa	19
<210> 988	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 988	
ccaccacaua cacaggaag	19
<210> 989	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 989	
caccacaua acaggaaga	19
<210> 990	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 990	
accacaua caaggaaagaa	19
<210> 991	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 991	

ccacuaucac aggaagaac	19
<210> 992	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 992	
cacuaucaca ggaagaaca	19
<210> 993	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 993	
acuaucacag gaagaacau	19
<210> 994	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 994	
cuaucacagg aagaacaug	19
<210> 995	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 995	
uaucacagga agaacaugu	19
<210> 996	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 996	
aucacagggaa gaacauguc	19
<210> 997	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 997	
ucacaggaag aacauguca	19
<210> 998	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 998	
cacaggaaga acaugucag	19
<210> 999	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 999	
acaggaagaa caugucagu	19
<210> 1000	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1000	
ggaagaacau gucagucuu	19
<210> 1001	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1001	
gaagaacaug ucagucuug	19
<210> 1002	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1002	
aagaacaugu cagucuugg	19
<210> 1003	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1003	
agaacauguc agucuuggu	19
<210> 1004	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1004	
ggcaucggag gaucccauu	19
<210> 1005	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1005	
acuaucaaaa ugcuggccu	19
<210> 1006	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1006	
gcacagaggc uccuucuga	19
<210> 1007	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1007	
uccuucugaa caagcacca	19
<210> 1008	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1008	
ccuucugaac aagcaccac	19
<210> 1009	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1009	
cuucugaaca agcaccacc	19
<210> 1010	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1010	
uucugaacaa gcaccaccu	19

<210> 1011	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1011	
ucugaacaag caccaccug	19
<210> 1012	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1012	
cugaacaaggc accaccugaa	19
<210> 1013	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1013	
ugaacaaggca ccaccugag	19
<210> 1014	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1014	
gaacaaggcac caccugaga	19
<210> 1015	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 1015	
aacaaggcacc accugagaa	19
<210> 1016	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1016	
caagcaccac cugagaaaa	19
<210> 1017	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1017	
aagcaccacc ugagaaaag	19
<210> 1018	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1018	
agcaccaccu gagaaaagc	19
<210> 1019	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1019	
cugagaaaag cccuguggu	19
<210> 1020	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic		
<400> 1020		
gcccuguggu ccaggauug	19	
<210> 1021		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1021		
cuguggucca ggauugcua	19	
<210> 1022		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1022		
cuccaccacu gucacagga	19	
<210> 1023		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1023		
uccaccacug ucacaggaa	19	
<210> 1024		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1024		
ucuuggucau cuaugauac	19	
<210> 1025		
<211> 19		

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1025	
cuugggucauc uaugauacc	19
<210> 1026	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1026	
uugggucaucu augauacca	19
<210> 1027	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1027	
ugggucaucua ugauaccac	19
<210> 1028	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1028	
ggucaucuaau gauaccaca	19
<210> 1029	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1029	
gucaucuaug auaccacac	19

<210> 1030	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1030	
ucaucuauga uaccacacu	19
<210> 1031	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1031	
caucuaugau accacacug	19
<210> 1032	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1032	
aucuaugaua ccacacugg	19
<210> 1033	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1033	
ucuaugauac cacacuggc	19
<210> 1034	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1034	

cuaugauacc acacuggca	19
<210> 1035	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1035	
ugauaccaca cuggcauca	19
<210> 1036	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1036	
auaccacacu ggcaucaga	19
<210> 1037	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1037	
agaggacccc agaaaacua	19
<210> 1038	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1038	
gaggacccca gaaaacuac	19
<210> 1039	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 1039	
agaacuacug caggaaucc	19
<210> 1040	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1040	
acuacugcag gaauccaga	19
<210> 1041	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1041	
uacugcagga auccagauu	19
<210> 1042	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1042	
acugcagggaa uccagauuc	19
<210> 1043	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1043	
cugcagggaa ccagauucu	19
<210> 1044	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1044		
ugcagggaauc cagauucug	19	
<210> 1045		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1045		
gcagggaaucc agauucugg	19	
<210> 1046		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1046		
ggaauccaga uucuggaa	19	
<210> 1047		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1047		
ggaaacaacaac ccugguguu	19	
<210> 1048		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1048		
ggaaacaacaacc cugguguua	19	
<210> 1049		

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1049	
ugugugaggua gggaguacu	19
<210> 1050	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1050	
gugugaggug ggaguacug	19
<210> 1051	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1051	
gugagguggg aguacugca	19
<210> 1052	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1052	
ugagguggga guacugcaa	19
<210> 1053	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1053	

cugacacaau gcucaagaaa

19

<210> 1054
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1054

ugacacaau gcucaagaaa

19

<210> 1055
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1055

gacacaaugc ucagaaaca

19

<210> 1056
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1056

acacaaugcu cagaaacag

19

<210> 1057
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1057

cacaaugcuc agaaacaga

19

<210> 1058
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 1058	
acaaugcuca gaaacagaa	19
<210> 1059	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1059	
caaugcucag aaacagaau	19
<210> 1060	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1060	
aaugcucaga aacagaauc	19
<210> 1061	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1061	
augcucagaa acagaauca	19
<210> 1062	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1062	
ugcucagaaa cagaaucag	19
<210> 1063	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1063	
cucagaaaca gaaucaggu	19
<210> 1064	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1064	
cagaaacaga aucaggugu	19
<210> 1065	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1065	
agaaacagaa ucagguguc	19
<210> 1066	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1066	
gaaacagaaau caggugucc	19
<210> 1067	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1067	
aaacagaauc agguguccu	19
<210> 1068	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1068	
aacagaauca gguguccua	19
<210> 1069	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1069	
cagaaucagg uguccuaga	19
<210> 1070	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1070	
gaaucaggug ucuagaga	19
<210> 1071	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1071	
aucagguguc cuagagacu	19
<210> 1072	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1072	

gguguccuag agacuccca	19
<210> 1073	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1073	
ccuagagacu cccacuguu	19
<210> 1074	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1074	
cuagagacuc ccacuguug	19
<210> 1075	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1075	
uagagacucc cacuguugu	19
<210> 1076	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1076	
agagacuccc acuguuguu	19
<210> 1077	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 1077	
gagacuccca cuguuguuc	19
<210> 1078	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1078	
agacucccac uguuguucc	19
<210> 1079	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1079	
gcucauucug aagcagcac	19
<210> 1080	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1080	
cucauucuga agcagcac	19
<210> 1081	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1081	
ucauucugaa gcagcacca	19
<210> 1082	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1082	
cauucugaag cagcaccaa	19
<210> 1083	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1083	
auucugaagc agcaccaac	19
<210> 1084	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1084	
uucugaagca gcaccaacu	19
<210> 1085	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1085	
ucugaaggcag caccaacug	19
<210> 1086	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1086	
cugaaggcgc accaacuga	19
<210> 1087	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1087	
ugaaggcagca ccaacugag	19
<210> 1088	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1088	
gaagcagcac caacugagc	19
<210> 1089	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1089	
aagcagcacc aacugagca	19
<210> 1090	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1090	
cagugcuacc augguaaug	19
<210> 1091	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1091	
agugcuacca ugguaaugg	19

<210> 1092	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1092	
acauucucca ccacuguca	19
<210> 1093	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1093	
cacugucaca ggaaggaca	19
<210> 1094	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1094	
acugucacag gaaggacau	19
<210> 1095	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1095	
cugucacagg aaggacaug	19
<210> 1096	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 1096	
ugucacagga aggacaugu	19
<210> 1097	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1097	
gucacagggaa ggacauguc	19
<210> 1098	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1098	
ucacaggaag gacauguca	19
<210> 1099	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1099	
acaggaagga caugucaau	19
<210> 1100	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1100	
caggaaggac augucaauc	19
<210> 1101	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 1101	
aggaaggaca ugucaaucu	19
<210> 1102	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1102	
ggaaggacau gucaaucuu	19
<210> 1103	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1103	
gaaggacaug ucaaucuug	19
<210> 1104	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1104	
aaggacaugu caaucuugg	19
<210> 1105	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1105	
aggacauguc aaucuuggu	19
<210> 1106	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1106	
ggacauguca aucuugguc	19
<210> 1107	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1107	
gacaugucaa ucuugguca	19
<210> 1108	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1108	
acaugucaau cuuggucau	19
<210> 1109	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1109	
caugucaauc uuggucauc	19
<210> 1110	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1110	
augucaaucu uggucaucc	19

<210> 1111	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1111	
ugucaaucuu ggucaucca	19
<210> 1112	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1112	
gucaaucuug gucauccau	19
<210> 1113	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1113	
ucaaucuugg ucauccaug	19
<210> 1114	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1114	
caaauuggu cauccaug	19
<210> 1115	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1115	

aaucuugguc	auccaugac	19
<210>	1116	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1116	
aucuugguca	uccaugaca	19
<210>	1117	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1117	
ugacaaugaa	cuacugcag	19
<210>	1118	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1118	
gacaauaaca	uacugcagg	19
<210>	1119	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1119	
acaauaaca	acugcagga	19
<210>	1120	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic	
<400> 1120	
caaugaacua cugcaggaa	19
<210> 1121	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1121	
aaugaacuac ugcaggaau	19
<210> 1122	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1122	
augaacuacu gcaggaauc	19
<210> 1123	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1123	
ugaacuacug caggaaucc	19
<210> 1124	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1124	
cuacugcagg aauccagau	19
<210> 1125	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1125		
caggccuug guguuuac	19	
<210> 1126		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1126		
cuugguguuu uaccaugga	19	
<210> 1127		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1127		
uugguguuuu accauggac	19	
<210> 1128		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1128		
ugguguuuua ccauggacc	19	
<210> 1129		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1129		
gguguuuuac cauggaccc	19	
<210> 1130		

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1130	
guguuuuacc auggacccc	19
<210> 1131	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1131	
guuuuaccau ggacccag	19
<210> 1132	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1132	
ggaguacugc aaccugacg	19
<210> 1133	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1133	
gaguacugca accugacgc	19
<210> 1134	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1134	

guacugcaac cugacgcga

19

<210> 1135
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1135

uacugcaacc ugacgcgau

19

<210> 1136
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1136

ugcaaccuga cgccgaugcu

19

<210> 1137
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1137

ccugacgcga ugucucagac

19

<210> 1138
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1138

cugacgcgau gcucagaca

19

<210> 1139
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic	
<400> 1139	
gaugcucaga cacagaagg	19
<210> 1140	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1140	
augcucagac acagaaggg	19
<210> 1141	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1141	
agacacagaa gggacugug	19
<210> 1142	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1142	
gcauccucuu cauuugauu	19
<210> 1143	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1143	
cauccucuuc auuugauug	19
<210> 1144	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1144	
auccucuuca uuugauugu	19
<210> 1145	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1145	
uccucuucau uugauugug	19
<210> 1146	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1146	
ccucuucauu ugauugugg	19
<210> 1147	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1147	
cuucauuuga uugugggaa	19
<210> 1148	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1148	
uucauuugau ugugggaag	19
<210> 1149	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1149	
ucauuugauu gugggaagc	19
<210> 1150	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1150	
cauugauug ugggaagcc	19
<210> 1151	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1151	
auuugauugu gggaaagccu	19
<210> 1152	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1152	
gugggaagcc ucaagugga	19
<210> 1153	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1153	

aagaaauguc	cuggaagca	19
<210>	1154	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1154	
agaaaugucc	uggaagcau	19
<210>	1155	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1155	
gaaauguccu	ggaagcauu	19
<210>	1156	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1156	
aauguccugg	aagcauugu	19
<210>	1157	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	
<400>	1157	
auguccugga	agcauugua	19
<210>	1158	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic	

<400> 1158	
agaacaagggu uuggaaagc	19
<210> 1159	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1159	
gaacaaggguu uggaagca	19
<210> 1160	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1160	
aacaaggguuu ggaaggcac	19
<210> 1161	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1161	
acaaggguuug gaaaggcacu	19
<210> 1162	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1162	
caaggguuugg aaaggcacuu	19
<210> 1163	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1163	
aagguaugga aagcacuuc	19
<210> 1164	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1164	
agguuuggaa agcacuucu	19
<210> 1165	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1165	
uggaaagcac uucugugga	19
<210> 1166	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1166	
guggaggcac cuuaauauc	19
<210> 1167	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1167	
cuuaauaucc ccagagugg	19
<210> 1168	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1168	
uaauaucccc agagugggu	19
<210> 1169	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1169	
agagugggug cugacugcu	19
<210> 1170	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1170	
caagguauc cugggugca	19
<210> 1171	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1171	
ccugggugca caccaagaa	19
<210> 1172	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1172	
gugcacacca agaagugaa	19

<210> 1173	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1173	
agcagauauu gccuugcua	19
<210> 1174	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1174	
gcagauauug ccuugcuua	19
<210> 1175	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1175	
cagauauugc cuugcuaaa	19
<210> 1176	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1176	
agauauugcc uugcuaaag	19
<210> 1177	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 1177	
gauauugccu ugcuaaagc	19
<210> 1178	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1178	
auauugccuu gcuaaagcu	19
<210> 1179	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1179	
uauugccuug cuaaagcua	19
<210> 1180	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1180	
ucaucacuga caaaguaau	19
<210> 1181	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1181	
ggacugaaug uuacaucac	19
<210> 1182	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic		
<400> 1182		
gacugaaugu uacaucacu	19	
<210> 1183		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1183		
acugaauguu acaucacug	19	
<210> 1184		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1184		
cugaauguua caucacugg	19	
<210> 1185		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1185		
ugaauguuac aucacuggc	19	
<210> 1186		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic		
<400> 1186		
aauguuacau cacuggcug	19	
<210> 1187		
<211> 19		

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1187	
gaaacccaag guaccuug	19
<210> 1188	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1188	
gacaacagaa uauuauccaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 1189	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1189	
ugggauaaua uucuguuguc gg	22
<210> 1190	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1190	
gacaacagaa uauuauccaa	19
<210> 1191	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1191	
cguuaaucgc guauaaucg cgua	24

<210> 1192	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1192	
auacgcguau uauacgcgau uaacgac	27
<210> 1193	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1193	
cauauugcgc guauagucgc guuag	25
<210> 1194	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1194	
cuaacgcgac uauacgcgca auauuggu	27
<210> 1195	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1195	
ggcgcguaua gucgcgcua uagc	24
<210> 1196	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1196	

gacauauacgc	gcgacauauac	gcccuc	27
<210>	1197		
<211>	16		
<212>	RNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	1197		
gcagccgaaa	ggcugc	16	