



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) 선행기술조사문헌  
W02017059223 A1  
W02021119034 A1  
KR1020180052703 A
- (73) 특허권자  
다이서나 파마수이티컬, 인크.  
미국 02421 메사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
- (72) 발명자  
브라운, 밥 데일  
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

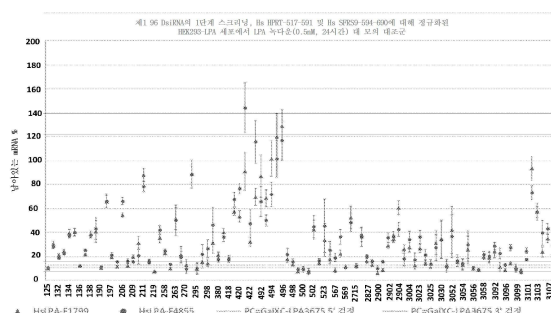
심사관 : 문동현

(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.

대표도



(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][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (서열번호 393)이고;

상기 안티센스 가닥은

5' [Me포스포네이트-40-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][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;

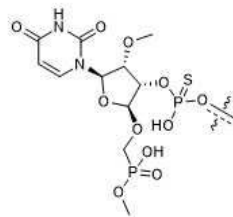
mA는 2'-OMe 아데노신을 나타내고;

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(NAFD) 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 이중의 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, 이들 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 얽매이지 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 실시형태에서, 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'-GCAGCCGAAAGGCGUC-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'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노뉴클레오타이드로부터 선택되는 변형이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되며, 선택적으로 변형은 2'-플루오로 및 2'-O-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'-O-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, 전달제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0055] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에게 올리고뉴클레오타이드를 전달하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0056] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 세포, 세포 집단 또는 대상체에서 *LPA* 발현을 감소시키는 방법을 제공하며, 해당 방법은:
- [0057] i. 세포 또는 세포 집단을 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 억제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 또는
- [0058] ii. 본 명세서에 기재된 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 억제학적 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 억제학적 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 억제학적 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 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 DsiRNA로 형질감염된 HEK293-LPA 세포에서의 *LPA* mRNA의 %를 나타내는 그래프를 제공한다.

도 5는 대조군 모의-처리된 세포에서의 *LPA* mRNA의 백분율(%)에 대한 표시된 DsiRNA로 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 DsiRNA로 형질감염

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

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

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

**도 11A 내지 도 11C**는 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 11D**는 제28일에 PBS로 처리된 NHP와 비교하여 표시된 GalNAc-접합된 LPA 올리고뉴클레오타이드로 처리된 NHP로부터의 간 샘플에서의 PLG mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다.

**도 12**는 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

#### 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 카피를 포함한다. 인간에서, apo(a)는 KIV<sub>1</sub> 각각 1 카피, KIV<sub>2</sub>의 여러 개의 카피 및 KIV<sub>3</sub>-KIV<sub>10</sub>, KV 및 불활성 프로테이스-유사 도메인 각각 1 카피로 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)와 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(Glu1), 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(CCl<sub>4</sub>), 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, 운돌린, 엘라스틴, 라미닌, 하이알루론산 및 프로테오글리칸을 포함할 수 있는 세포의 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("스텝(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 포스포다이에스테르 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(패시저(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 스텝 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 간섭 RNA(siRNA), 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 다이스 기질 간섭 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 포스포테이스-저항성 연결을 포함한다. 포스페이트 유사체의 예는 5' 메틸렌포스포네이트(5'-MP) 및 5'-(E)-바닐포스포네이트(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 가출원 제 62/383,207호(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 제 8,927,513호; 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 RNA 전사체(예를 들어, *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 염기에서의 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 아르곤오트 2(Argonaute 2: Ago2) 엔도뉴클레이스에 의해 사용되는, 센스 가닥(패시저) 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. 일 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 세포의 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 NaHPO<sub>4</sub>에서 적어도 약 50℃, 적어도 약 55℃, 적어도 약 56℃, 적어도 약 58℃, 적어도 약 60℃, 적어도 약 65℃ 또는 적어도 약 75℃의  $T_m$ 을 적어도 2개의 염기쌍(bp) 길이의 이중체를 포함하는 헤어핀에 부여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 테트라루프는 상호작용을 스테킹함으로써 인접한 스텝 이중체에서 bp를 안정화시킬 수 있다. 또한, 테트라루프에서 뉴클레오타이드 간의 상호작용은 비-왓슨-크릭 염기 페어링, 상호작용 스테킹, 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 모이머티에 접합될 수 있거나 또는 접합되지 않을 수 있는) 3개, 4개, 5개 또는 6개의 뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일 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 UNG 패밀리를(예를 들어, UUCG), 테트라루프의 GNRA 패밀리를(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) 패밀리를(예를 들어, d(GTTA), 테트라루프의 d(GNRA)) 패밀리를, 테트라루프의 d(GNAB) 패밀리를, 테트라루프의 d(CNNG) 패밀리를 및 테트라루프의 d(TNCG) 패밀리를(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, 기존의 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.

[0118] 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.

[0120] 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

[0124] 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 상응하는 표적 서열과 3개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 4개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 5개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 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 상응하는 표적 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* mRNA 표적화 서열을 혼입시키기 위한 프레임워크로서 사용하기 위해 상정된다.

[0131] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 다이스 개입(involverment) 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 다이스에 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 다이스 개입(예를 들어, 다이스 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 상정되되, 여기서 분자의 오른쪽에 평할 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, 분자의 오른쪽에 평행 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 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), 평행 siRNA(예를 들어, 19bp 길이; 예를 들어, 문헌[Kraynack & 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). *LPA*의 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 분자를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 최근의 노력으로 ss RNAi 분자의 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(피리미딘, 퓨린)의 길이, 당 모이어티 및 핵염기의 헤테로고리형 부분의 변경 포함)하여 당염기에 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 길이다. 일부 실시형태에서, D2는 6bp 길이다.

- [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 길이다. 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 길이다. 일부 실시형태에서, D1은 20개의 뉴클레오타이드 길이다. 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 다이스 효소에 의해 작용될 때 성숙한 RISC에 혼입되는 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 평할 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. 일 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

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-루프의 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, 데옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 전달 리간드 및 이들의 조합을 포함한다.

[0154] v. 올리고뉴클레오타이드 변형

[0155] 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'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-플루오로(2'-F), 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 또는 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비도뉴클레산(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.

[0162] 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 저항성인 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,  $CH_3$ , 알킬기,  $CH_2CH_2CN$ ,  $CH_2OCOC(CH_3)_3$ ,  $CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$  또는 보호기로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 알킬기는  $CH_2CH_3$ 이다. 보다 전형적으로, R은 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 로부터 선택된다.

[0165] 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 포스포로다이트오에이트 연결, 포스포로티오에이트 연결, 포스포트라이에스터



연결, 티오알킬포스포네이트 연결, 티오알킬포스포트라이에스터 연결, 포스포라미다이트 연결, 포스포네이트 연결 또는 보라노포스포이트 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.

[0169] d. 염기 변형

[0170] 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).

[0171] 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.

[0172] 보편적인 연결 뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 이노신, 1-β-D-리보푸라노실-5-나이트로인돌 및/또는 1-β-D-리보푸라노실-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).

[0173] e. 가역적 변형

[0174] 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.

[0175] 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).

[0176] 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 설폰일기를 포함한다. 예를 들어, 2016년 8월 23일자로 출원된 "*Compositions Comprising Reversibly Modified Oligonucleotides and Uses Thereof*"라는 명칭의 미국 특허 가출원 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, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질 또는 단백질의 일부(예를 들어, 항체 또는 항체 단편) 또는 지질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 압타머이다. 예를 들어, 표적화 리간드는 종양 맥관구조 또는 신경교종 세포를 표적화하는 데 사용되는 RGD 펩타이드, 종양 맥관구조 또는 기공(stoma)을 표적으로 하는 CREKA 펩타이드, CNS 맥관구조에서 발현되는 트랜스페린 수용체를 표적으로 하는 트랜스페린, 락토페린 또는 압타머 또는 신경교종 세포 상의 EGFR을 표적으로 하는 항-EGFR 항체일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 표적화 리간드는 하나 이상의 GalNAc 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.

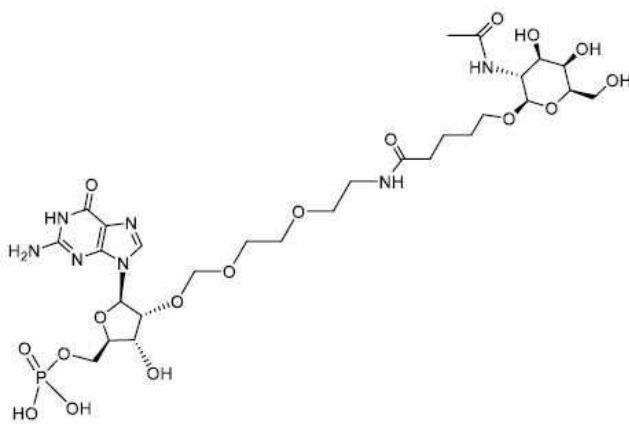
[0182] GalNAc는 ASGPR에 대해 고친화성 리간드이며, 주로 간세포의 동양혈관 표면에서 발현되고 말단 갈락토스 또는 GalNAc 잔기(아시알로당단백질)를 포함하는 순환하는 당단백질을 결합시키고, 내재화하고 후속 제거하는 데 중요한 역할을 한다. 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드에 대한 GalNAc 모이어티의 접합(간접적 또는 직접적)은 이러한 올리고뉴클레오타이드를 세포에서 발현되는 ASGPR로 표적화하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나 이상의 GalNAc 모이어티에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

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

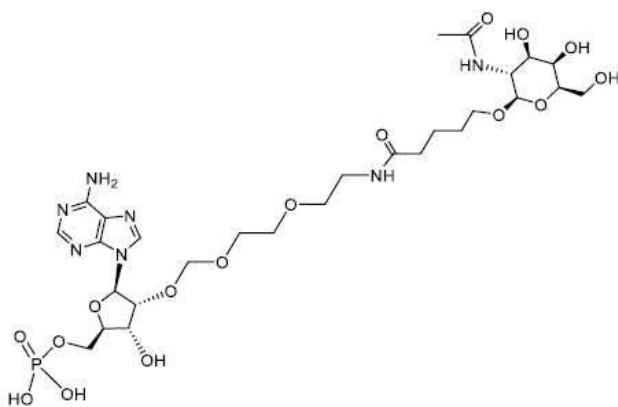
[0184] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)의 뉴클레오타이드가 각각 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시형태에서, 테트라루프의 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드가 각각 별도의 GalNAc에 접합된다. 일부 실시형태에서, 트라이루프의 1개 내지 3개의 뉴클레오타이드가 각각 별도의 GalNAc에 접합된다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 GalNAc 모이어티가 칫솔모와 유사하고 올리고뉴클레오타이드가 칫솔과 유사하도록 센스 또는 안티센스 가닥의 말단에서 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:



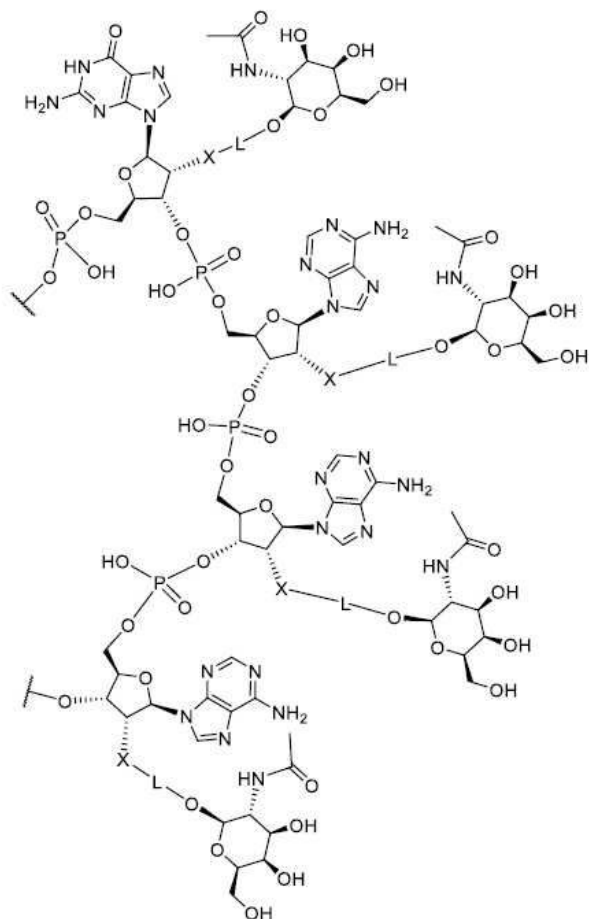
[0186]

[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]

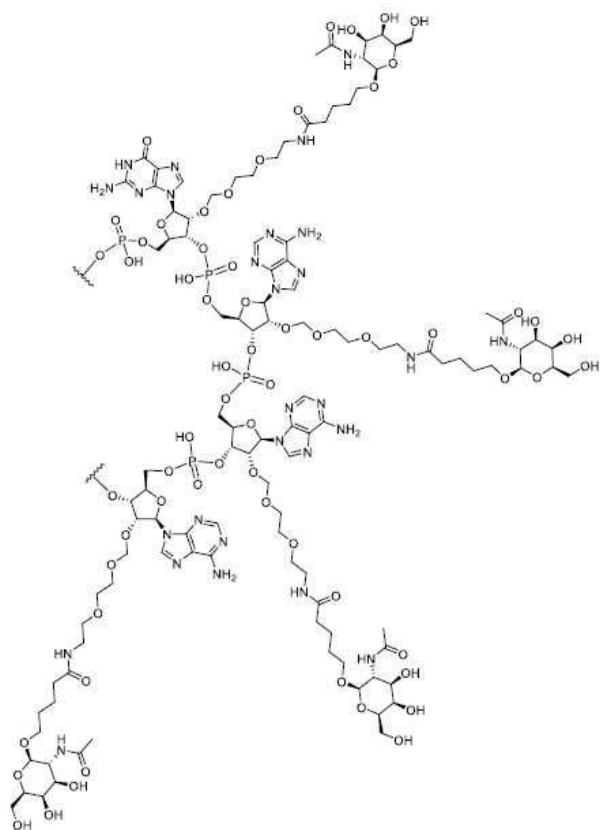
[0189] 뉴클레오타이드 서열 GAAA(L = 링커, X = 헤테로원자) 스템 부착 지점을 5'에서 3'로 포함하는 루프에 대해 이러한 접합의 예를 아래에 나타내었다. 이러한 루프는, 예를 들어, 표 5에 열거되고 도 3에 도시된 바와 같이 센스 가닥의 27번 내지 30번 위치에 존재할 수 있다. 화학식에서,  $\text{---}$ 는 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착 지점을 설명하는 데 사용된다.



[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. GalNAc 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 4**에 열거되어 있고 **도 10**에 도시되어 있는 바와 같은 센스 가닥 중 어느 하나의 27번 내지 30번 위치에 존재할 수 있다. 화학식에서, 는 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착 지점이다.



[0192]

[0193]

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.(Ribozyne 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 설폭사이드 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 폴리비닐피롤리돈) 또는 붕괴 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™(바스프(BASF), 뉴저지주 파시페니 소재) 또는 인산 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌(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 상대적으로이다. 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 대상체에 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

[0216] 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.

[0217] 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, OxPL의 양 또는 활성이 대상체에서 감소되거나 또는 변경된다. 일부 실시형태에서, LDL-C의 양 또는 활성이 대상체에서 감소되거나 또는 변경된다. 일부 실시형태에서, apoB-100의 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, OxPL의 양 또는 활성, LDL-C의 양 또는 활성 및/또는 apoB-100의 양 또는 활성.

[0218] 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 투여받지 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.

[0219] 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 대상체에게 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.

[0220] 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 초과 지단백(a) 수준은 독일과 영국에서 성분채집술의 상황을 위한 것으로 프로서 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 초과 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 실시예에는 *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 분리된 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 분리된 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 허혈, 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 효유량, 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, 뇌실내 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.

[0238] V. 키트

[0239] 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 엄중히 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.

[0241] 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.

[0243] 실시예 1: 이중 가닥 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 제조

[0244] 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, 문헌[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 제 5,804,683호; 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 코탈빌 소재) 정제하였다. 예를 들어, RNA 올리고뉴클레오타이드는 표준 기법을 사용하여 NAP-5 칼럼(아머샴 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; 아머샴 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 중에 해당하는 피크를 수집하고, 폴링하고, 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 100μm이며, 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<sup>TM</sup> 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 분자 질량의 0.2% 이내에서 얻어진다.

[0248] 이중체의 제조

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

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

[0251] *LPA mRNA 표적 서열 확인*

[0252] LPA 발현의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드(DsiRNA 올리고뉴클레오타이드로 형식화됨)를 생성하였으며(**표 2**), 각각은 알고리즘에 의해 확인된 LPA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 갖는 독특한 가이드 가닥을 갖는다. **표 2**에 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 LP4 mRNA를 표적으로 하는 DsiRNA 및 대조군

DsiRNA	패신저 (센스)	서열 번호	가이드 (안티센스)	서열 번호	표적 서열	서열 번호
LPA-125	CUGAGCAAAGCCAUUGUGGUACAGGA	4	UCCUGUACCACAUUGGCUUUGCUCAGGU	404	CUGAGCAAAGC	804
LPA-128	AGCAAAGCCAUUGUGGUCCAAGAUTG	5	CAAUCUUGGACCACAUUGCUUUGCUCA	405	AGCAAAGCCAU	805
LPA-132	AAGCCAUUGUGGUCCAGGAUAGCUAC	6	GUAGCUAUCCUGGACCACAUGGCUUUG	406	AAGCCAUUGUG	806
LPA-133	AGCCAUUGUGGUCCAGGAUUACUACC	7	GGUAGUAAUCCUGGACCACAUGGCUUU	407	AGCCAUUGUGU	807
LPA-134	GCCAUUGUGGUCCAGGAUUGAUACCA	8	UGGUUAUCAAUCCUGGACCACAUGGCUU	408	GCCAUUGUGGU	808
LPA-135	CCAUGUGGUCCAGGAUUGCAA	9	AUGGUUGCAAUCCUGGACCACAUGGCU	409	CCAUGUGGUCC	809
LPA-136	CAUGUGGUCCAGGAUUGCUACCATG	10	CAUGGUAGCAAUCCUGGACCACAUGGC	410	CAUGUGGUCCA	810
LPA-137	AUGUGGUCCAGGAUUGCUAACAUGG	11	CCAUUGUAGCAAUCCUGGACCACAUGG	411	AUGUGGUCCAG	811
LPA-138	UGUGGUCCAGGAUUGCUACAAUGGT	12	ACCAUUGUAGCAAUCCUGGACCACAUG	412	UGUGGUCCAGG	812
LPA-160	GGUGAUGGACAGAGUUAUCAA	13	UGCCUUGAUAAUCUCUGUCCAUCACCAU	413	GGUGAUGGACA	813
LPA-190	UCCACCACUGUCACAGGAAAGACCT	14	AGGUCUUUCCUGUGACAGUGGUGGAGU	414	UCCACCACUGU	814
LPA-191	CCACCACUGUCACAGGAAGAACTG	15	CAGGUUCUCCUGUGACAGUGGUGGAG	415	CCACCACUGUC	815
LPA-197	CUGUCACAGGAAGGACCUGACAAGC	16	GCUUGUCAGGUCCUUCUGUGACAGUG	416	CUGUCACAGGA	816
LPA-205	GGAAGGACCUGCCAAGCUUAGUCAT	17	AUGACUAGCUUGGCAUGUCCUCCUG	417	GGAAGGACCUG	817
LPA-206	GAAGGACCUGCCAAGCUUGAUCATC	18	GAUGAUCAAGCUUGGACAGGUCCUCCU	418	GAAGGACCUGC	818
LPA-208	AGGACCUGCCAAGCUUGGUAAUCTA	19	UAGAUUACCAAGCUUGGCAGGUCCUUC	419	AGGACCUGCCA	819
LPA-209	GGACCUGCCAAGCUUGGUCAUCUAT	20	AUAGAUGACCAAGCUUGGCAGGUCCU	420	GGACCUGCCAA	820
LPA-210	GACCUGCCAAGCUUGGUCAACUATG	21	CAUAGUUGACCAAGCUUGGCAGGUCCU	421	GACCUGCCAAG	821
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUGGUCAUAUAUGA	22	UCAUAUAUGACCAAGCUUGGCAGGUCC	422	ACCUGCCAAGC	822
LPA-212	CCUGCCAAGCUUGGUCAUCAAUGAC	23	GUCAUUGAUGACCAAGCUUGGCAGGUCC	423	CCUGCCAAGCU	823
LPA-219	AGCUUGGUCAUCUAUGACAACACAT	24	AUGUGUUGUCAUAGAUACCAAGCUUG	424	AGCUUGGUCAU	824
LPA-225	GUCAUCUAUGACACCAUAUAACAT	25	AUGUUUAUGUGGUGUCAUAGAUGACCA	425	GUCAUCUAUGA	825
LPA-258	CACAGAAAACUACCCAAAUACUGGC	26	GCCAGUAUUUGGGUAGUUUUCUGUGU	426	CACAGAAAACU	826
LPA-261	AGAAAACUACCCAAAUUGCUAGCUTG	27	CAAGCUAGCAUUUGGUAGUUUUCUGU	427	AGAAAACUACC	827
LPA-263	AAAACUACCCAAAUUGCUGGAUUGAT	28	AUCAAUCCAGCAUUUGGUAGUUUUCU	428	AAAACUACCCA	828
LPA-269	ACCCAAAUUGCUGGCUUGAUAAUGAA	29	UUCAUUUAUCAAGCCAGCAUUUGGGUAG	429	ACCCAAAUUGCU	829

[0254]



LPA -270	CCCCAAUGCUGGCUUGAUCAU GAAC	30	GUUCAUGAUCAGGCCA GCAUUUGGGUA	430	CCCCAAUGCUG GCUUGAUC	830
LPA -291	GAACUACUGCAGGAAUCCAAA UGCT	31	AGCAUUUGGAUUCCUG CAGUAGUUCAU	431	GAACUACUGCA GGAAUCCA	831
LPA -295	UACUGCAGGAAUCCAGAUGAU GUGG	32	CCACAUCaucUGGAUU 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	GCGUCUGGUUGCAGUA CUCGCCACCUGA	435	AGGUGGGAGUA CUGCAACC	835
LPA -380	AAUGCUCAGACGCAGAAGGAA CUGC	36	GCAGUCCUUCUGCGU CUGAGCAUUGC	436	AAUGCUCAGAC GCAGAAGG	836
LPA -417	GACUGUUACCCCGGUUCCAAAG CCTA	37	UAGGCUUGGAACCGGG GUAACAGUCGG	437	GACUGUUACCC CGGUUCCA	837
LPA -418	ACUGUUACCCCGGUUCCAAAC CUAG	38	CUAGGUUUGGAACCGG GGUAAACAGUCG	438	ACUGUUACCC GGUCCAA	838
LPA -419	CUGUUACCCCGGUUCCAAAGAC UAGA	39	UCUAGCUUGGAACCG GGGUAACAGUC	439	CUGUUACCCCG GUUCCAAAG	839
LPA -420	UGUUACCCCGGUUCCAAAGCAU AGAG	40	CUCUAUGCUUGGAACC GGGGUAACAGU	440	UGUUACCCCGG UUCCAAAGC	840
LPA -421	GUUACCCCGGUUCCAAAGCCAA GAGG	41	CCUCUUGGCUUGGAAC CGGGGUAAACAG	441	GUUACCCCGGU UCCAAAGCC	841
LPA -422	UUACCCCGGUUCCAAAGCCUAG AGGC	42	GCCUCUAGGCUUGGAA CCGGGGUAAACA	442	UUACCCCGGUU CCAAGCCU	842
LPA -423	UACCCCGGUUCCAAAGCCUAAA GGCT	43	AGCCUUUAGGCUUGGA ACCGGGGUAAAC	443	UACCCCGGUUC CAAGCCUA	843
LPA -492	GUGCUACCAUGGUAAUGGAAA GAGT	44	ACUCUUUCCAUUACCA UGGUAGCACUC	444	GUGCUACCAUG GUAAUGGA	844
LPA -493	UGCUACCAUGGUAAUGGACAG AGTT	45	AACUCUGUCCAUUACC AUGGUAGCACU	445	UGCUACCAUGG UAAUGGAC	845
LPA -494	GUACCAUGGUAAUGGACAAA GUTA	46	UAACUUUGUCCAUUAC CAUGGUAGCAC	446	GUACCAUGGU AAUGGACA	846
LPA -495	CUACCAUGGUAAUGGACAGAG UUAT	47	AUAACUCUGUCCAUUA CCAUGGUAGCA	447	CUACCAUGGUA AUGGACAG	847
LPA -496	UACCAUGGUAAUGGACAGAAU UATC	48	GAUAAUUCUGUCCAUU ACCAUGGUAGC	448	UACCAUGGUAA UGGACAGA	848
LPA -497	ACCAUGGUAAUGGACAGAGAU AUUG	49	CGAUUUCUCUGUCCAU UACCAUGGUAG	449	ACCAUGGUAAU GGACAGAG	849
LPA -498	CCAUGGUAAUGGACAGAGUAA UCGA	50	UCGAUUACUCUGUCCA UUACCAUGGUA	450	CCAUGGUAAUG GACAGAGU	850
LPA -499	CAUGGUAAUGGACAGAGUUUU CGAG	51	CUCGAUAAUCUCUGUC AUUACCAUGGU	451	CAUGGUAAUGG ACAGAGUU	851
LPA -500	AUGGUAAUGGACAGAGUUUAC GAGG	52	CCUCGUUAAUCUCUGUC CAUUACCAUGG	452	AUGGUAAUGGA CAGAGUUA	852
LPA -501	UGGUAAUGGACAGAGUUUAG AGGC	53	GCCUCUAUAAUCUCUGU CCAUUACCAUG	453	UGGUAAUGGAC AGAGUUUU	853
LPA -502	GGUAAUGGACAGAGUUUACAA GGCA	54	UGCCUUUGAUAAUCUCUG UCCAUUACCAU	454	GGUAAUGGACA GAGUUUUC	854
LPA -503	GUAAUGGACAGAGUUUUCGAG GCAC	55	GUGCCUCGAUAAUCUCU GUCCAUUACCA	455	GUAAUGGACAG AGUUUUCG	855
LPA -523	GGCACAUAUCCACCACUGAC ACAG	56	CUGUGUCAGUGGUGGA GUAUGUGCCUC	456	GGCACAUAUCC CACCACUG	856
LPA -563	CUUGGUCAUCUAUGACACCAC ACTC	57	GAGUGUGGUGUCAUAG AUGACCAAGCU	457	CUUGGUCAUCU AUGACACC	857
LPA -567	GUCAUCUAUGACACCACACAC GCAT	58	AUGCGUGUGGUGGUC AUAGAUGACCA	458	GUCAUCUAUGA CACCACAC	858

[0255]

LPA -568	UCAUCUAUGACACCACACUAG CATA	59	UAUGCUAGUGUGGUGU CAUAGAUGACC	459	UCAUCUAUGAC ACCACACU	859
LPA -569	CAUCUAUGACACCACACUCAC AUAG	60	CUAUGUGAGUGUGGUG UCAUAGAUGAC	460	CAUCUAUGACA CCACACUC	860
LPA - 1208	GCACAUACUCCACCACUGUAA CUGG	61	CCAGUUACAGUGGUGG AGUAUGUGCCU	461	GCACAUACUCC ACCACUGU	861
LPA - 2715	AGCCCCUUAUUGUUUAUACGAG GGAT	62	AUCCCCUGUAUAACAA UAAGGGGCUGC	462	AGCCCCUUAUU GUUAUACG	862
LPA - 2716	GCCCCUUAUUGUUUAUACGAAG GATC	63	GAUCCUUCGUUAACA AUAAGGGGCUG	463	GCCCCUUAUUG UUUAACGA	863
LPA - 2827	CCAAGCCUAGAGGCCUCCUUU GAAC	64	GUUCAUAAGGAGCCUC UAGGCUUGGAA	464	CCAAGCCUAGA GGCUCCUU	864
LPA - 2837	AGGCUCUUCUGAACAAGCAC CAAC	65	GUUGGUGCUUGUUCAG AAGGAGCCUCU	465	AGGCUCUUCU GAACAAGC	865
LPA - 2900	AUGGACAGAGUUUAUCAAAGAA CATA	66	UAUGUCCUUGAUAA UCUGUCCAUUU	466	AUGGACAGAGU UAUCAAGG	866
LPA - 2901	UGGACAGAGUUUAUCAAAGGCAC AUAC	67	GUUGUGCCUUGAUAA CUCUGUCCAUU	467	UGGACAGAGUU AUCAAAGC	867
LPA - 2902	GGACAGAGUUUAUCAAAGGCAAA UACT	68	AGUAUUUGCCUUGAUA ACUCUGUCCA	468	GGACAGAGUUA UCAAGGCA	868
LPA - 2903	GACAGAGUUUAUCAAAGGCACAU ACTT	69	AAGUAUGUGCCUUGAU AACUCUGUCCA	469	GACAGAGUUUA CAAGGCAC	869
LPA - 2904	ACAGAGUUUAUCAAAGGCACAAA CUTC	70	GAAGUUUGUGCCUUGA UACUCUGUCC	470	ACAGAGUUUAU AAGGCACA	870
LPA - 2905	CAGAGUUUAUCAAAGGCACAUAC UUCA	71	UGAAGUAUGUGCCUUG AUAACUCUGUC	471	CAGAGUUUAU AGGCACAU	871
LPA - 3004	UACCCAAAUGCUGGCUUGAAC AAGA	72	UCUUGUUAAGCCAGC AUUUGGGUAGU	472	UACCCAAAUGC UGGCUUGA	872
LPA - 3007	CCAAAUGCUGGCUUGAUCAAG AACT	73	AGUUCUUGAUCAAGCC AGCAUUUGGGU	473	CCAAAUGCUGG CUUGAUCA	873
LPA - 3023	UCAAGAACUACUGCCGAAAAC CAGA	74	UCUGGUUUUCGGCAGU AGUUCUUGAUC	474	UCAAGAACUAC UGCCGAAA	874
LPA - 3024	CAAGAACUACUGCCGAAAUAUAC AGAT	75	AUCUGUAUUUCGGCAG UAGUUCUUGAU	475	CAAGAACUACU GCCGAAAU	875
LPA - 3025	AAGAACUACUGCCGAAAUCAA GATC	76	GAUCUUGAUUUUCGGCA GUAGUUCUUGA	476	AAGAACUACUG CCGAAAUC	876
LPA - 3027	GAACUACUGCCGAAAUCCAAA UCCT	77	AGGAUUUGGAUUUCGG CAGUAGUUCUU	477	GAACUACUGCC GAAAUCCA	877
LPA - 3030	CUACUGCCGAAAUCCAGAUAC UGTG	78	CACAGUAUCUGGAUUU CGGCAGUAGUU	478	CUACUGCCGAA AUCCAGAU	878

[0256]

LPA - 3051	UGUGGCAGCCCCUUGGUGUAA UACA	79	UGUAUUAACACCAAGGG GCUGCCACAGG	479	UGUGGCAGCCC CUUGGUGU	879
LPA - 3052	GUGGCAGCCCCUUGGUGUUAU ACAA	80	UUGUAUAACACCAAGG GGCUGCCACAG	480	GUGGCAGCCCC UUGGUGUU	880
LPA - 3053	UGGCAGCCCCUUGGUGUAAA CAAC	81	GUUGUUUAACACCAAG GGGUGCCACA	481	UGGCAGCCCCU UGGUGUUA	881
LPA - 3054	GGCAGCCCCUUGGUGUUAUAC AACA	82	UGUUGUAUAACACCAA GGGUGCCAC	482	GGCAGCCCCU GGUGUUAU	882
LPA - 3055	GCAGCCCCUUGGUGUUAUAAA ACAG	83	CUGUUUAUAACACCA AGGGGUGCCA	483	GCAGCCCCUUG GUGUUAUA	883
LPA - 3056	CAGCCCCUUGGUGUUAUACAA CAGA	84	UCUGUUGUAUAACACC AAGGGGUGCC	484	CAGCCCCUUGG UGUUAUAC	884
LPA - 3057	AGCCCCUUGGUGUUAUACAAC AGAT	85	AUCUGUUGUAUAACAC CAAGGGGUGC	485	AGCCCCUUGGU GUUAUACA	885
LPA - 3058	GCCCCUUGGUGUUAUACAAA GATC	86	GAUCUUUGUAUAACA CCAAGGGGUG	486	GCCCCUUGGUG UUAUACAA	886
LPA - 3059	CCCCUUGGUGUUAUACAACAG AUCC	87	GGAUCUGUUGUAUAAC ACCAAGGGGCU	487	CCCCUUGGUGU UAUACAAC	887
LPA - 3092	GGUGGGAGUACUGCAACCUGAA CACG	88	CGUGUAGGUUGCAGU ACUCCACCCUG	488	GGUGGGAGUAC UGCAACCU	888
LPA - 3093	GUGGGAGUACUGCAACCUGAC ACGA	89	UCGUGUCAGGUUGCAG UACUCCACCU	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	UGAGCUUGGUGUCAGG UUGCAGUACUC	492	GUACUGCAACC UGACACGA	892
LPA - 3100	UACUGCAACCUGACACGAUAC UCAG	93	CUGAGUAUCGUGUCAG GUUGCAGUACU	493	UACUGCAACCU GACACGAU	893
LPA - 3101	ACUGCAACCUGACACGAUGAU CAGA	94	UCUGAUAUCGUGUCA GGUUGCAGUAC	494	ACUGCAACCUG ACACGAUG	894
LPA - 3102	CUGCAACCUGACACGAUGCAC AGAT	95	AUCUGUGCAUCGUGUC AGGUUGCAGUA	495	CUGCAACCUGA CACGAUGC	895
LPA - 3103	UGCAACCUGACACGAUGCUAA GATG	96	CAUCUAGCAUCGUGU CAGGUUGCAGU	496	UGCAACCUGAC ACGAUGCU	896
LPA - 3105	CAACCUGACACGAUGCUCAAA UGCA	97	UGCAUUGAGCAUCGU GUCAGGUUGCA	497	CAACCUGACAC GAUGCUC	897

[0257]

LPA - 3107	ACCUGACACGAUGCUCAGAAG CAGA	98	UCUGCUUCUGAGCAUC GUGUCAGGUUG	498	ACCUGACACGA UGCUCAGA	898
LPA - 3108	CCUGACACGAUGCUCAGAUAC AGAA	99	UUCUGUAUCUGAGCAU CGUGUCAGGUU	499	CCUGACACGAU GCUCAGAU	899
LPA - 3109	CUGACACGAUGCUCAGAUGAA GAAT	100	AUUCUUCaucUGAGCA UCGUGUCAGGU	500	CUGACACGAUG CUCAGAUG	900
LPA - 3110	UGACACGAUGCUCAGAUGCAG AATG	101	CAUUCUGCAUCUGAGC AUCGUGUCAGG	501	UGACACGAUGC UCAGAUGC	901
LPA - 3111	GACACGAUGCUCAGAUGCAA AUGG	102	CCAUUUUGCAUCUGAG CAUCGUGUCAG	502	GACACGAUGC CAGAUGCA	902
LPA - 3112	ACACGAUGCUCAGAUGCAGAA UGGA	103	UCCAUCUGCAUCUGA GCAUCGUGUCA	503	ACACGAUGCUC AGAUGCAG	903
LPA - 3113	CACGAUGCUCAGAUGCAGAAU GGAC	104	GUCCAUCUGCAUCUG AGCAUCGUGUC	504	CACGAUGCUC GAUGCAGA	904
LPA - 3229	UGCUCUACCAUUAUGGACAG AGTT	105	AACUCUGUCCAUAUUG GUAGUAGCAGU	505	UGCUCUACCA UUAUGGAC	905
LPA - 3230	GUACUACCAUUAUGGACAAA GUTA	106	UAACUUUGUCCAUAU GGUAGUAGCAG	506	GUACUACCAU UAUGGACA	906
LPA - 3231	CUACUACCAUUAUGGACAGAG UUAC	107	GUAACUCUGUCCAUA UGGUAGUAGCA	507	CUACUACCAU AUGGACAG	907
LPA - 3232	UACUACCAUUAUGGACAGAAU UACC	108	GGUAAUUCUGUCCAUA AUGGUAGUAGC	508	UACUACCAUA UGGACAGA	908
LPA - 3233	ACUACCAUUAUGGACAGAGAU ACCG	109	CGGUUAUCUCUGUCCA AAUGGUAGUAG	509	ACUACCAUAU GGACAGAG	909
LPA - 3234	CUACCAUUAUGGACAGAGUAA CCGA	110	UCGGUUAUCUCUGUCCA UAAUGGUAGUA	510	CUACCAUUAUG GACAGAGU	910
LPA - 3235	UACCAUUAUGGACAGAGUUAC CGAG	111	CUCGGUAAUCUCUGUCC AUAUGGUAGU	511	UACCAUUAUGG ACAGAGUU	911
LPA - 3236	ACCAUUAUGGACAGAGUUAA GAGG	112	CCUCGUUAACUCUGUC CAUAAUGGUAG	512	ACCAUUAUGGA CAGAGUUA	912
LPA - 3257	GAGGCACAUACUCCACCACAG UCAC	113	GUGACUGUGGUGGAGU AUGUGCCUCGG	513	GAGGCACAUAC UCCACCAC	913
LPA - 3267	CUCCACCACUGUCACAGGAAG AACT	114	AGUUCUUCUGUGACA GUGGUGGAGUA	514	CUCCACCACUG 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	UGACCUAGCUUGGCAA GUUCUUCUGU	517	AGGAAGAACUU GCCAAGCU	917
LPA - 3283	GGAAGAACUUGCCAAGCUUAG UCAT	118	AUGACUAAGCUUGGCA AGUUCUUCUG	518	GGAAGAACUUG CCAAGCUU	918
LPA - 3284	GAGAACUUGCCAAGCUUGAU CATC	119	GAUGAUCAGCUUGGC AAGUUCUCCU	519	GAAGAACUUGC CAAGCUUG	919
LPA - 3285	AAGAACUUGCCAAGCUUGGAC AUCT	120	AGAUGUCCAAGCUUGG CAAGUUCUCC	520	AAGAACUUGCC AAGCUUGG	920
LPA - 3286	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	121	UAGAUUACCAAGCUUG GCAAGUUCUC	521	AGAACUUGCCA AGCUUGGU	921
LPA - 3287	GAACUUGCCAAGCUUGGUCAU CUAT	122	AUAGAUGACCAAGCUU GGCAAGUUCU	522	GAACUUGCCAA GCUUGGUC	922
LPA - 3288	AACUUGCCAAGCUUGGUCAAC UATG	123	CAUAGUUGACCAAGCU UGGCAAGUUCU	523	AACUUGCCAAG CUUGGUCA	923
LPA - 3289	ACUUGCCAAGCUUGGUCAUUA AUGA	124	UCAUAUAUGACCAAGC UUGGCAAGUUC	524	ACUUGCCAAGC UUGGUCAU	924
LPA - 3290	CUUGCCAAGCUUGGUCAUCAA UGAC	125	GUCAUUGAUGACCAAG CUUGGCAAGUU	525	CUUGCCAAGCU UGGUCAUC	925
LPA - 3291	UUGCCAAGCUUGGUCAUCUAU GACA	126	UGUCAUAGAUGACCAA GCUUGGCAAGU	526	UUGCCAAGCUU GGUCAUCU	926
LPA - 3292	UGCCAAGCUUGGUCAUCUAAG ACAC	127	GUGUCUAGAUGACCA AGCUUGGCAAG	527	UGCCAAGCUUG GUCAUCUA	927
LPA - 3298	GCUUGGUCAUCUAUGACACAA CACC	128	GGUGUUGUGUCAUAGA UGACCAAGCUU	528	GCUUGGUCAUC UAUGACAC	928
LPA - 3300	UUGGUCAUCUAUGACACCAAA CCAG	129	CUGGUUUGGUGUCAUA GAUGACCAAGC	529	UUGGUCAUCUA UGACACCA	929
LPA - 3301	UGGUCAUCUAUGACACACAC CAGC	130	GCUGGUGUGGUGUCAU AGAUGACCAAG	530	UGGUCAUCUAU GACACCAC	930
LPA - 3303	GUCAUCUAUGACACACACAA GCAT	131	AUGCUUGUGUGGUGUC AUAGAUGACCA	531	GUCAUCUAUGA CACCACAC	931
LPA - 3305	CAUCUAUGACACACACCAAC AUAG	132	CUAUGUUGGUGUGGUG UCAUAGAUGAC	532	CAUCUAUGACA CCACACCA	932
LPA - 3306	AUCUAUGACACACACAGAA UAGT	133	ACUAUUCUGGUGUGGU GUCAUAGAUGA	533	AUCUAUGACAC CACACCAG	933
LPA - 3308	CUAUGACACACACAGCAAA GUCC	134	CGACUUUGCUGGUGUG GUGUCAUAGAU	534	CUAUGACACCA CACCAGCA	934
LPA - 3329	GUCGGACCCAGAAAACUAAC CAAA	135	UUUGGUUAGUUUUCUG GGGUCCGACUA	535	GUCGGACCCCA GAAAACUA	935

[0259]



LPA - 3330	UCGGACCCAGAAAACUACAC AAAT	136	AUUUGUGUAGUUUUCU GGGGUCCGACU	536	UCGGACCCAG AAAACUAC	936
LPA - 3340	GAAAACUACCCAAAUGCUGAC CUGA	137	UCAGGUCAGCAUUUGG GUAGUUUUCUG	537	GAAAACUACCC AAAUGCUG	937
LPA - 3391	GCUGAGAUUCGCCCCUGGUU UACA	138	UGUAAUACCAAGGGCG AAUCUCAGCAU	538	GCUGAGAUUCG CCCUUGGU	938
LPA - 3392	CUGAGAUUCGCCCCUGGUGAU ACAC	139	GUGUAUCACCAAGGGC GAAUCUCAGCA	539	CUGAGAUUCGC CCUUGGUG	939
LPA - 3394	GAGAUUCGCCCCUGGUGUAC ACCA	140	UGGUGUAAACACCAAGG GCGAAUCUCAG	540	GAGAUUCGCCC UUGGUGUU	940
LPA - 3395	AGAUUCGCCCCUGGUGUAAA CCAT	141	AUGGUUUAACACCAAG GGCGAAUCUCA	541	AGAUUCGCCCU UGGUGUUA	941
LPA - 3398	UUCGCCCCUGGUGUACACAA UGGA	142	UCCAUAUGUUAACACC AAGGGCGAAUC	542	UUCGCCCCUGG UGUUAACAC	942
LPA - 3404	CUUGGUGUACACCAUGGAAC CCAG	143	CUGGGUUCCAUGGUGU AACACCAAGGG	543	CUUGGUGUAC ACCAUGGA	943
LPA - 3405	UUGGUGUACACCAUGGAUAC CAGT	144	ACUGGUAUCCAUGGUG UAAACACCAAGG	544	UUGGUGUUAAC CCAUGGAU	944
LPA - 3406	UGGUGUACACCAUGGAUCAC AGTG	145	CACUGUGAUCCAUGGU GUAACACCAAG	545	UGGUGUACAC CAUGGAUC	945
LPA - 3407	GGUGUACACCAUGGAUCCAA GUGT	146	ACACUUGGAUCCAUGG UGUAACACCAA	546	GGUGUACACC AUGGAUCC	946
LPA - 3409	UGUACACCAUGGAUCCAAU GUCA	147	UGACAUUGGGAUCCA GGUGUAACACC	547	UGUACACCAU 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	AUCAAGUGUCCUUGCAACU CAGG	150	CGUGAUAGUUGCAAGG ACACUUGAUUC	550	AUCAAGUGUCC UUGCAACU	950
LPA - 3584	AUGGACAGAGUUAUCGAGGAU CATT	151	AAUGAUCCUCGAUAA UCUGUCCAUA	551	AUGGACAGAGU UAUCGAGG	951
LPA - 3585	UGGACAGAGUUAUCGAGGCAC AUTC	152	GAAUGUGCCUCGAUAA CUCUGUCCAUC	552	UGGACAGAGU AUCGAGGC	952
LPA - 3655	ACACACACUGGCAUCAGAAG ACAA	153	UUGUCUUCUGAUGCCA GUGUGGUGUCA	553	ACACACACUG GCAUCAGA	953
LPA - 3747	UUGGUGUUAUACCAUGGAUAC CAAT	154	AUUGGUAUCCAUGGUA UAACACCAAGG	554	UUGGUGUUAUA CCAUGGAU	954

[0260]

LPA - 3748	UGGUGUUAUACCAUGGAUCAC AATG	155	CAUUGUGAUCCAUGGU AUAACACCAAG	555	UGGUGUUAUAC CAUGGAUC	955
LPA - 3749	GGUGUUAUACCAUGGAUCCAA AUGT	156	ACAUUUGGAUCCAUGG UAUAACACCAA	556	GGUGUUAUACC AUGGAUCC	956
LPA - 3750	GUGUUAUACCAUGGAUCCCAA UGTC	157	GACAUUGGGAUCCAUG GUAUAACACCA	557	GUGUUAUACCA UGGAUCCC	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	AUGGGAGUACUGCAACCUAGC ACAA	160	UUGUGUCAGGUUGCAG UACUCCCAUCU	560	AUGGGAGUACU GCAACCU	960
LPA - 3778	UGGGAGUACUGCAACCUAGAA CAAT	161	AUUGUUUCAGGUUGCA GUACUCCCAUC	561	UGGGAGUACUG CAACCU	961
LPA - 3779	GGGAGUACUGCAACCUAGACAC AATG	162	CAUUGUGUCAGGUUGC AGUACUCCCAU	562	GGGAGUACUGC AACCUAGC	962
LPA - 3840	GGCUGUUUCUGAACAGCAAC AAGC	163	CGUUGUUGCUUGUUA GAAACAGCCGU	563	GGCUGUUUCUG AACAGCA	963
LPA - 3844	GUUUCUGAACAGCAACCAAG GAGC	164	GCUCUUUGGUGCUUG UUCAGAAACAG	564	GUUUCUGAAC AGCAACCA	964
LPA - 3927	CUCCACCACUGUUACAGGAAG GACA	165	UGUCCUUCUGUAAAC GUGGUGGAGAA	565	CUCCACCACUG UUACAGGA	965
LPA - 3928	UCCACCACUGUUACAGGAAG ACAT	166	AUGUCUUUCUGUAAAC AGUGGUGGAGA	566	UCCACCACUGU UACAGGA	966
LPA - 3929	CCACCACUGUUACAGGAAGAA CATG	167	CAUGUUCUUCUGUAA 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	AGAAUACUACCCAAUUGGUAG CCTG	170	CAGGCUACCAUUUGGG UAGUAUUCUGU	570	AGAAUACUACC CAAUUGGU	970
LPA - 4000	GAAUACUACCCAAUUGGUGAC CUGA	171	UCAGGUCACCAUUUGG GUAGUAUUCUG	571	GAAUACUACCC AAUUGGUG	971
LPA - 4001	AAUACUACCCAAUUGGUGGAC UGAC	172	GUCAGUCCACCAUUUG GGUAGUAUUCU	572	AAUACUACCCA AAUUGGUG	972
LPA - 4185	UCCUUCUGAAGAAGCACCAAC UGAA	173	UUCAGUUGGUGCUUCU UCAGAAGGAAG	573	UCCUUCUGAAG AAGCACCA	973

[0261]

LPA - 4186	CCUUCUGAAGAAGCACCAAU GAAA	174	UUUCAUUUGGUGCUUC UUCAGAAGGAA	574	CCUUCUGAAGA AGCACCAA	974
LPA - 4187	CUUCUGAAGAAGCACCAACAG AAAA	175	UUUUCUGUUGGUGCUU CUUCAGAAGGA	575	CUUCUGAAGAA GCACCAAC	975
LPA - 4188	UUCUGAAGAAGCACCAACUAA AAAC	176	GUUUUAGUUGGUGCU UCUUCAGAAGG	576	UUCUGAAGAAG CACCAACU	976
LPA - 4189	UCUGAAGAAGCACCAACUGAA AACA	177	UGUUUUCAGUUGGUGC UUCUUCAGAAG	577	UCUGAAGAAGC ACCAACUG	977
LPA - 4190	CUGAAGAAGCACCAACUGAAA ACAG	178	CUGUUUUCAGUUGGUG CUUCUUCAGAA	578	CUGAAGAAGCA CCAACUGA	978
LPA - 4191	UGAAGAAGCACCAACUGAAAA CAGC	179	GCUGUUUUCAGUUGGU GCUUCUUCAGA	579	UGAAGAAGCAC CAACUGAA	979
LPA - 4192	GAAGAAGCACCAACUGAAAA AGCA	180	UGCUGUUUUCAGUUGG UGCUCUUCAG	580	GAAGAAGCAC AACUGAAA	980
LPA - 4193	AAGAAGCACCAACUGAAAA GCAC	181	GUGCUUUUUCAGUUG GUGCUUCUUA	581	AAGAAGCACCA ACUGAAAA	981
LPA - 4194	AGAAGCACCAACUGAAAA CACT	182	AGUGCUGUUUUCAGUU GGUGCUUCUUC	582	AGAAGCACCAA CUGAAAAAC	982
LPA - 4195	GAAGCACCAACUGAAAA ACTG	183	CAGUGUGUUUUCAGU UGGUGCUUCU	583	GAAGCACCAAC UGAAAAACA	983
LPA - 4196	AAGCACCAACUGAAAA CUGG	184	CCAGUUCUGUUUUCAG UUGGUGCUUCU	584	AAGCACCAACU GAAAAACAG	984
LPA - 4239	AGGUGAUGGACAGAGUU AGGC	185	GCCUCUAUAACUCUGU CCAUCACCUCG	585	AGGUGAUGGAC AGAGUUUAU	985
LPA - 4269	CUCCACCACUAUCACAGGAAG AACA	186	UGUUCUUCUGUGAUA GUGGUGGAGAG	586	CUCCACCACUA UCACAGGA	986
LPA - 4270	UCCACCACUAUCACAGGAAA ACAT	187	AUGUUUUCUGUGAU AGUGGUGGAGA	587	UCCACCACUAU CACAGGAA	987
LPA - 4271	CCACCACUAUCACAGGAAGAA CATG	188	CAUGUUCUUCUGUGA UAGUGGUGGAG	588	CCACCACUAUC ACAGGAAG	988
LPA - 4272	CACCACUAUCACAGGAAGAAC AUGT	189	ACAUGUUCUUCUGUG AUAGUGGUGGA	589	CACCACUAUCA CAGGAAGA	989
LPA - 4273	ACCACUAUCACAGGAAGAAA UGTC	190	GACAUUUUCUUCUGU GAUAGUGGUGG	590	ACCACUAUCAC AGGAAGAA	990
LPA - 4274	CCACUAUCACAGGAAGACAU GUCA	191	UGACAUGUUCUUCUG UGAUAGUGGUG	591	CCACUAUCACA GGAAGAAC	991
LPA - 4275	CACUAUCACAGGAAGAACAG UCAG	192	CUGACUUGUUCUUCU GUGAUAGUGGU	592	CACUAUCACAG GAAGAACA	992

[0262]

LPA - 4276	ACUAUCACAGGAAGAACAUU CAGT	193	ACUGAUUUGUUCUUC UGUGAUAGUGG	593	ACUAUCACAGG AAGAACAU	993
LPA - 4277	CUAUCACAGGAAGAACUGAC AGTC	194	GACUGUCAUGUUCUUC CUGUGAUAGUG	594	CUAUCACAGGA AGAACAUG	994
LPA - 4278	UAUCACAGGAAGAACAUUAA GUCT	195	AGACUUACAUGUUCU CCUGUGAUAGU	595	UAUCACAGGAA GAACAUGU	995
LPA - 4279	AUCACAGGAAGAACUGUCAG UCTT	196	AAGACUGACAUGUUCU UCCUGUGAUAG	596	AUCACAGGAAG AACAUGUC	996
LPA - 4280	UCACAGGAAGAACAUUGCAAU CUTG	197	CAAGAUUGACAUGUUC UCCUGUGAUA	597	UCACAGGAAGA ACAUGUCA	997
LPA - 4281	CACAGGAAGAACAUUGUCAGAC UUGG	198	CCAAGUCUGACAUGUU CUUCCUGUGAU	598	CACAGGAAGAA CAUGUCAG	998
LPA - 4282	ACAGGAAGAACAUUGUCAGUAAU UGGT	199	ACCAAUACUGACAUGU UCUCCUGUGA	599	ACAGGAAGAAC AUGUCAGU	999
LPA - 4285	GGAAGAACAUUGUCAGUCUUAG UCGT	200	ACGACUAAGACUGACA UGUUCUCCUG	600	GGAAGAACAU UCAGUCUU	1000
LPA - 4286	GAAGAACAUUGUCAGUCUUAGU CGTC	201	GACGAUCAGACUGAC AUGUUCUCCU	601	GAAGAACAU CAGUCUUG	1001
LPA - 4287	AAGAACAUUGUCAGUCUUGGAC GUCT	202	AGACGUCCAGACUGA CAUGUUCUCC	602	AAGAACAU AGUCUUGG	1002
LPA - 4288	AGAACAUGUCAGUCUUGGUAG UCTA	203	UAGACUACCAAGACUG ACAUGUUCUUC	603	AGAACAUGUCA GUCUUGGU	1003
LPA - 4325	GGCAUCGGAGGAUCCCAUUAU ACTA	204	UAGUAUAAUGGGAUCC UCCGAUGCCAA	604	GGCAUCGGAGG AUCCCAUU	1004
LPA - 4346	ACUAUCCAAUUGCUGGCCUAA CCAG	205	CUGGUUAGGCCAGCAU UUGGAUAGUAU	605	ACUAUCCAAU GCUGGCCU	1005
LPA - 4517	GCACAGAGGCUCCUUCUGAAC AAGC	206	GCUUGUUCAGAAGGAG CCUCUGUGCUU	606	GCACAGAGGCU CCUUCUGA	1006
LPA - 4527	UCCUUCUGAACAGCACCAC UGAG	207	CUCAGUUGGUGCUUGU UCAGAAGGAGC	607	UCCUUCUGAAC AAGCACC	1007
LPA - 4528	CCUUCUGAACAGCACCACAU GAGA	208	UCUCAUGUGGUGCUUG UUCAGAAGGAG	608	CCUUCUGAAC AGCACCAC	1008
LPA - 4529	CUUCUGAACAGCACCACCAG AGAA	209	UUCUCUGGUGGUGCUU GUUCAGAAGGA	609	CUUCUGAACAA GCACCACC	1009
LPA - 4530	UUCUGAACAGCACCACCUA GAAA	210	UUUCUAGGUGGUGCU UGUUCAGAAGG	610	UUCUGAACAG CACCACCU	1010
LPA - 4531	UCUGAACAGCACCACCUGAG AAAA	211	UUUUCUCAGGUGGUGC UUGUUCAGAAG	611	UCUGAACAGC ACCACCUG	1011

[0263]



LPA - 4532	CUGAACAAAGCACCACCUGAAA AAAG	212	CUUUUUUCAGGUGGUG CUUGUUCAGAA	612	CUGAACAAAGCA CCACCUGA	1012
LPA - 4533	UGAACAAAGCACCACCUGAGAA AAGC	213	GCUUUUCUCAGGUGGU GCUUGUUCAGA	613	UGAACAAAGCAC CACCUGAG	1013
LPA - 4534	GAACAAGCACCACCUGAGAAA AGCC	214	GGCUUUUCUCAGGUGG UGCUUGUUCAG	614	GAACAAGCACC ACCUGAGA	1014
LPA - 4535	AACAAGCACCACCUGAGAAAA GCCC	215	GGGCUUUUCUCAGGUG GUGCUUGUUCA	615	AACAAGCACCA CCUGAGAA	1015
LPA - 4537	CAAGCACCACCUGAGAAAAAC CCTG	216	CAGGGUUUUUCUCAGG UGGUGCUUGUU	616	CAAGCACCACC UGAGAAAA	1016
LPA - 4538	AAGCACCACCUGAGAAAAGAC CUGT	217	ACAGGUCUUUUCUCAG GUGGUGCUUGU	617	AAGCACCACCU GAGAAAAAG	1017
LPA - 4539	AGCACCACCUGAGAAAAGCAC UGTG	218	CACAGUGCUUUUCUCA GGUGGUGCUUG	618	AGCACCACCUG AGAAAAAGC	1018
LPA - 4547	CUGAGAAAAAGCCCUGUGGUAC AGGA	219	UCCUGUAACACAGGGC UUUUCUCAGGU	619	CUGAGAAAAAGC CCUGUGGU	1019
LPA - 4556	GCCCUGUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	220	UGGUAUCAAUCCUGGA CCACAGGGCUU	620	GCCCUGUGGUC CAGGAUUG	1020
LPA - 4559	CUGUGGUCCAGGAUUGCUAAC AUGG	221	CCAUGUUAAGCAUCCU GGACCACAGGG	621	CUGUGGUCCAG GAUUGCUA	1021
LPA - 4611	CUCCACCACUGUCACAGGAAG GACC	222	GGUCCUUCUGUGACA GUGGUGGAGGA	622	CUCCACCACUG UCACAGGA	1022
LPA - 4612	UCCACCACUGUCACAGGAAG ACCT	223	AGGUCUUUCCUGUGAC AGUGGUGGAGG	623	UCCACCACUGU CACAGGAA	1023
LPA - 4642	UCUUGGUCAUCUAUGAUACAA CACT	224	AGUGUUGUAUCAUAGA UGACCAAGAUU	624	UCUUGGUCAUC UAUGAUAC	1024
LPA - 4643	CUUGGUCAUCUAUGAUACCAC ACTG	225	CAGUGUGGUCAUCAUG AUGACCAAGAU	625	CUUGGUCAUCU AUGAUACC	1025
LPA - 4644	UUGGUCAUCUAUGAUACCAAA CUGG	226	CCAGUUUGGUCAUCA GAUGACCAAGA	626	UUGGUCAUCUA UGAUACCA	1026
LPA - 4645	UGGUCAUCUAUGAUACCACAC UGGC	227	GCCAGUGUGGUCAUCA AGAUGACCAAG	627	UGGUCAUCUAU GAUACCAC	1027
LPA - 4646	GGUCAUCUAUGAUACCACAAU GGCA	228	UGCCAUGUGGUCAUCA UAGAUGACCAA	628	GGUCAUCUAUG AUACCACA	1028
LPA - 4647	GUCAUCUAUGAUACCACACAG GCAT	229	AUGCCUGUGUGGUCAUC AUAGAUGACCA	629	GUCAUCUAUGA UACCACAC	1029
LPA - 4648	UCAUCUAUGAUACCACACUAG CATC	230	GAUGCUAGUGUGGUAU CAUAGAUGACC	630	UCAUCUAUGAU ACCACACU	1030

[0264]



LPA - 4649	CAUCUAUGAUACCACACUGAC AUCA	231	UGAUGUCAGUGUGGUA UCAUAGAUGAC	631	CAUCUAUGUA CCACACUG	1031
LPA - 4650	AUCUAUGAUACCACACUGGAA UCAG	232	CUGAUUCCAGUGUGGU AUCAUAGAUGA	632	AUCUAUGAUAC CACACUGG	1032
LPA - 4651	UCUAUGAUACCACACUGGCAU CAGA	233	UCUGAUGCCAGUGUGG UAUCAUAGAUG	633	UCUAUGAUACC ACACUGGC	1033
LPA - 4652	CUAUGAUACCACACUGGCAAC AGAG	234	CUCUGUUGCCAGUGUG GUAUCAUAGAU	634	CUAUGAUACCA CACUGGCA	1034
LPA - 4655	UGAUACCACACUGGCAUCAA GGAC	235	GUCCUUUGAUGCCAGU GUGGUAUCAUA	635	UGAUACCACAC UGGCAUCA	1035
LPA - 4657	AUACCACACUGGCAUCAGAAG ACCC	236	GGGUCUUCUGAUGCCA GUGUGGUAUCA	636	AUACCACACUG GCAUCAGA	1036
LPA - 4673	AGAGGACCCAGAAAACUAAC CAAA	237	UUUGGUUAGUUUUCUG GGGUCCUCUGA	637	AGAGGACCCCA GAAAACUA	1037
LPA - 4674	GAGGACCCAGAAAACUACAC AAAT	238	AUUUGUGUAGUUUUCU GGGUCCUCUG	638	GAGGACCCAG AAAACUAC	1038
LPA - 4712	AGAACUACUGCAGGAUCCAG AUTC	239	GAAUCUGGAUCCUGC AGUAGUUCUG	639	AGAACUACUGC AGGAUCC	1039
LPA - 4715	ACUACUGCAGGAUCCAGAAU CUGG	240	CCAGAUUCUGGAUCC UGCAGUAGUUC	640	ACUACUGCAGG AAUCCAGA	1040
LPA - 4717	UACUGCAGGAUCCAGAUUUA GGGA	241	UCCCAUAAUCUGGAU CCUGCAGUAGU	641	UACUGCAGGAA UCCAGAUU	1041
LPA - 4718	ACUGCAGGAUCCAGAUUCAG GGAA	242	UUCUCCAGAAUCUGGAU UCCUGCAGUAG	642	ACUGCAGGAU CCAGAUUC	1042
LPA - 4719	CUGCAGGAUCCAGAUUCUAG GAAA	243	UUUCCUAGAAUCUGGA UUCUGCAGUA	643	CUGCAGGAUCC CAGAUUCU	1043
LPA - 4720	UGCAGGAUCCAGAUUCUGAG AAAC	244	GUUUCUCAGAAUCUGG AUUCCUGCAGU	644	UGCAGGAUCC AGAUUCUG	1044
LPA - 4721	GCAGGAUCCAGAUUCUGGAA AACA	245	UGUUUCCAGAAUCUG GAUCCUGCAG	645	GCAGGAUCCA GAUUCUGG	1045
LPA - 4724	GGAAUCCAGAUUCUGGAAAC AACC	246	GGUUGUUUCCAGAAU CUGGAUUCUG	646	GGAAUCCAGAU UCUGGGAA	1046
LPA - 4738	GGGAAACAACCCUGGUGUUA ACAA	247	UUGUGUAACACACGGG UUGUUUCCAG	647	GGGAAACAACC CUGGUGUU	1047
LPA - 4739	GGAAACAACCCUGGUGUAAA CAAC	248	GUUGUUUAACACACGG GUUGUUUCCA	648	GGAAACAACCC UGGUGUUA	1048
LPA - 4771	UGUGUGAGGUGGGAGUACUAC AATC	249	GAUUGUAGUACUCCA CCUCACACACG	649	UGUGUGAGGUG GGAGUACU	1049

[0265]

LPA - 4772	GUGUGAGGUGGGAGUACUGAA AUCT	250	AGAUUUCAGUACUCCC ACCUCACACAC	650	GUGUGAGGUGG GAGUACUG	1050
LPA - 4774	GUGAGGUGGGAGUACUGCAAU CUGA	251	UCAGAUUGCAGUACUC CCACCUCACAC	651	GUGAGGUGGGA GUACUGCA	1051
LPA - 4775	UGAGGUGGGAGUACUGCAAAC UGAC	252	GUCAGUUUGCAGUACU CCCACCUCACA	652	UGAGGUGGGAG UACUGCAA	1052
LPA - 4795	CUGACACAAUGCUCAGAAAAA GAAT	253	AUUCUUUUUCUGAGCA UUGUGUCAGAU	653	CUGACACAAUG CUCAGAAA	1053
LPA - 4796	UGACACAAUGCUCAGAAACAG AATC	254	GAUUCUGUUUCUGAGC AUUGUGUCAGA	654	UGACACAAUGC UCAGAAAC	1054
LPA - 4797	GACACAAUGCUCAGAAACAAA AUCA	255	UGAUUUUGUUUCUGAG CAUUGUGUCAG	655	GACACAAUGCU CAGAAACA	1055
LPA - 4798	ACACAAUGCUCAGAAACAGAA UCAG	256	CUGAUUCUGUUUCUGA GCAUUGUGUCA	656	ACACAAUGCUC AGAAACAG	1056
LPA - 4799	CACAAUGCUCAGAAACAGAAU CAGG	257	CCUGAUUCUGUUUCUG AGCAUUGUGUC	657	CACAAUGCUCU GAAACAGA	1057
LPA - 4800	ACAAUGCUCAGAAACAGAAAC AGGT	258	ACCUGUUUCUGUUUCU GAGCAUUGUGU	658	ACAAUGCUCAG AAACAGAA	1058
LPA - 4801	CRAUGCUCAGAAACAGAAUAA GGTG	259	CACCUUAUUCUGUUUC UGAGCAUUGUG	659	CRAUGCUCAGA 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	GGACAUCUGAUUCUGU UUCUGAGCAUU	662	UGCUCAGAAAC AGAAUCAG	1062
LPA - 4806	CUCAGAAACAGAAUCAGGUUU CCTA	263	UAGGAUACCGAUUCU GUUUCUGAGCA	663	CUCAGAAACAG AAUCAGGU	1063
LPA - 4808	CAGAAACAGAAUCAGGUGUAC UAGA	264	UCUAGUACACCUGAUU 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 CUGAUUCUGUU	669	CAGAAUCAGGU GUCCUAGA	1069
LPA - 4816	GAUCAGGUGUCCUAGAGAAU CCCA	270	UGGGAUUCUCUAGGAC ACCUGAUUCUG	670	GAUCAGGUGU CCUAGAGA	1070
LPA - 4818	AUCAGGUGUCCUAGAGACUAC CACT	271	AGUGGUAGUCUCUAGG ACACCGAUUC	671	AUCAGGUGUCC UAGAGACU	1071
LPA - 4822	GGUGUCCUAGAGACUCCCAAU GUTG	272	CAACAUUGGGAGUCUC UAGGACACCUG	672	GGUGUCCUAGA GACUCCCA	1072
LPA - 4827	CCUAGAGACUCCACUGUUU UCCA	273	UGGAAUAACAGUGGGA GUCUCUAGGAC	673	CCUAGAGACUC CCACUGUU	1073
LPA - 4828	CUAGAGACUCCACUGUUGAU CCAG	274	CUGGAUCAACAGUGG AGUCUCUAGGA	674	CUAGAGACUCC CACUGUUG	1074
LPA - 4829	UAGAGACUCCACUGUUGUAC CAGT	275	ACUGGUACAACAGUGG GAGUCUCUAGG	675	UAGAGACUCC ACUGUUGU	1075
LPA - 4830	AGAGACUCCACUGUUGUUAC AGTT	276	AACUGUAACAACAGUG GGAGUCUCUAG	676	AGAGACUCCCA CUGUUGUU	1076
LPA - 4831	GAGACUCCACUGUUGUCAA GUTC	277	GAACUUGAACAACAGU GGGAGUCUCUA	677	GAGACUCCAC UGUUGUUC	1077
LPA - 4832	AGACUCCACUGUUGUCCAG UUCC	278	GGAACUGGAACAACAG UGGGAGUCUCU	678	AGACUCCACU GUUGUCC	1078
LPA - 4867	GCUCAUUCUGAAGCAGCACAA ACTG	279	CAGUUUGUGCUGCUUC AGAAUGAGCCU	679	GCUCAUUCUGA AGCAGCAC	1079
LPA - 4868	CUCAUUCUGAAGCAGCACCAA CUGA	280	UCAGUUGGUGCUGCUU CAGAAUGAGCC	680	CUCAUUCUGAA GCAGCACC	1080
LPA - 4869	UCAUUCUGAAGCAGCACCAAC UGAG	281	CUCAGUUGGUGCUGCU UCAGAAUGAGC	681	UCAUUCUGAAG CAGCACCA	1081
LPA - 4870	CAUUCUGAAGCAGCACCAAAU GAGC	282	GCUCAUUGGUGCUGC UUCAGAAUGAG	682	CAUUCUGAAGC AGCACCAA	1082
LPA - 4871	AUUCUGAAGCAGCACCAACAG AGCA	283	UGCUCUGUUGGUGCUG CUUCAGAAUGA	683	AUUCUGAAGCA GCACCAAC	1083
LPA - 4872	UUCUGAAGCAGCACCAACUAA GCAA	284	UUGCUUAGUUGGUGCU GCUUCAGAAUG	684	UUCUGAAGCAG CAOCCACU	1084
LPA - 4873	UCUGAAGCAGCACCAACUGAG CAAA	285	UUUGCUCAGUUGGUGC UGCUCAGAAU	685	UCUGAAGCAGC ACCAACUG	1085
LPA - 4874	CUGAAGCAGCACCAACUGAAC AAAC	286	GUUUGUUCAGUUGGUG CUGCUUCAGAA	686	CUGAAGCAGCA CCAACUGA	1086
LPA - 4875	UGAAGCAGCACCAACUGAGAA AACC	287	GGUUUUCUCAGUUGGU GCUGCUUCAGA	687	UGAAGCAGCAC CAACUGAG	1087

[0267]

LPA - 4876	GAAGCAGCACCAACUGAGCAA ACCC	288	GGGUUUGCUCAGUUGG UGCUGCUUCAG	688	GAAGCAGCACCC AACUGAGC	1088
LPA - 4877	AAGCAGCACCAACUGAGCAAA CCCC	289	GGGGUUUGCUCAGUUG GUGCUGCUUCA	689	AAGCAGCACCA ACUGAGCA	1089
LPA - 4912	CAGUGCUACCAUGGUAUAGAC CAGA	290	UCUGGUAUUAACCAUG GUAGCACUGCC	690	CAGUGCUACCA UGGUAUUG	1090
LPA - 4913	AGUGCUACCAUGGUAUAGGAC AGAG	291	CUCUGUCCAUUACCAU GGUAGCACUGC	691	AGUGCUACCAU GGUAUUGG	1091
LPA - 4948	ACAUUCCUCCACCACUGUCAA GGAA	292	UUCUUUUGACAGUGGU GGAGAAUGUGC	692	ACAUUCCUCCAC CACUGUCA	1092
LPA - 4959	CACUGUCACAGGAAGGACAAG UCAA	293	UUGACUUGUCCUCCU GUGACAGUGGU	693	CACUGUCACAG GAAGGACA	1093
LPA - 4960	ACUGUCACAGGAAGGACAUAU CAAT	294	AUUGAUUAGUCCUCC UGUGACAGUGG	694	ACUGUCACAGG AAGGACAU	1094
LPA - 4961	CUGUCACAGGAAGGACAUGAC AATC	295	GAUUGUCAUGUCCUUC CUGUGACAGUG	695	CUGUCACAGGA AGGACAUG	1095
LPA - 4962	UGUCACAGGAAGGACAUGUAA AUCT	296	AGAUUUACAUGUCCUU CCUGUGACAGU	696	UGUCACAGGAA GGACAUGU	1096
LPA - 4963	GUCACAGGAAGGACAUGUCAA UCTT	297	AAGAUUGACAUGUCCU UCCUGUGACAG	697	GUCACAGGAAG GACAUGUC	1097
LPA - 4964	UCACAGGAAGGACAUGUCAU CUTG	298	CAAGAUUGACAUGUCC UUCUGUGACA	698	UCACAGGAAGG ACAUGUCA	1098
LPA - 4966	ACAGGAAGGACAUGUCAUAU UGGT	299	ACCAUAUUGACAUGU CCUCCUGUGA	699	ACAGGAAGGAC AUGUCAAU	1099
LPA - 4967	CAGGAAGGACAUGUCAUAU GGTC	300	GACCAUGAUUGACAUG UCCUCCUGUG	700	CAGGAAGGACA UGUCAUUC	1100
LPA - 4968	AGGAAGGACAUGUCAUAU GUCA	301	UGACCUAGAUUGACA GUCCUCCUGU	701	AGGAAGGACA GUCAUUCU	1101
LPA - 4969	GGAAGGACAUGUCAUUCUAG UCAT	302	AUGACUAAGAUUGACA UGUCCUCCUG	702	GGAAGGACAUG UCAUUCU	1102
LPA - 4970	GAAGGACAUGUCAUUCUUGAU CATC	303	GAUGAUCAAGAUUGAC AUGUCCUCCU	703	GAAGGACAUGU CAAUCUUG	1103
LPA - 4971	AAGGACAUGUCAUUCUUGGAC AUCC	304	GGAUGUCCAAGAUUGA CAUGUCCUCC	704	AAGGACAUGUC AAUCUUGG	1104
LPA - 4972	AGGACAUGUCAUUCUUGGUA UCCA	305	UGGAUUACCAAGAUUG ACAUGUCCUCC	705	AGGACAUGUCA AUCUUGGU	1105
LPA - 4973	GGACAUGUCAUUCUUGGUCAU CCAT	306	AUGGAUGACCAAGAU GACAUGUCCU	706	GGACAUGUCA UCUUGGUC	1106

[0268]



LPA - 4974	GACAUGUCAAUUCUUGGUCAAC CATG	307	CAUGGUUGACCAAGAU UGACAUGUCCU	707	GACAUGUCAAU CUUGGUCA	1107
LPA - 4975	ACAUGUCAAUUCUUGGUCAUAC AUGA	308	UCAUGUAUGACCAAGA UUGACAUGUCC	708	ACAUGUCAAUC UUGGUCAU	1108
LPA - 4976	CAUGUCAAUUCUUGGUCAUCAA UGAC	309	GUCAUUGAUGACCAAG AUUGACAUGUC	709	CAUGUCAAUUCU UGGUCAUC	1109
LPA - 4977	AUGUCAAUUCUUGGUCAUCCAU GACA	310	UGUCAUGGAUGACCAA GAUUGACAUGU	710	AUGUCAAUUCU GGUCAUCC	1110
LPA - 4978	UGUCAAUUCUUGGUCAUCCAAG ACAC	311	GUGUCUUGGAUGACCA AGAUGACAUG	711	UGUCAAUUCUUG GUCAUCCA	1111
LPA - 4979	GUCAAUUCUUGGUCAUCCAUA CACC	312	GGUGUUAUGGAUGACC AAGAUUGACAU	712	GUCAAUUCUUGG UCAUCCA	1112
LPA - 4980	UCAAUUCUUGGUCAUCCAUGAC ACCA	313	UGGUGUCAUGGAUGAC CAAGAUUGACA	713	UCAAUUCUUGGU CAUCCAUG	1113
LPA - 4981	CAAUUCUUGGUCAUCCAUGAAA CCAC	314	GUGGUUUAUGGAUGA CCAAGAUUGAC	714	CAAUUCUUGGUC AUCCAUGA	1114
LPA - 4982	AAUCUUGGUCAUCCAUGACAC CACA	315	UGUGGUGUCAUGGAUG ACCAAGAUUGA	715	AAUCUUGGUCA UCCAUGAC	1115
LPA - 4983	AUCUUGGUCAUCCAUGACAAC ACAC	316	GUGUGUUGUCAUGGAU GACCAAGAUUG	716	AUCUUGGUCAU CCAUGACA	1116
LPA - 5048	UGACAAUGAACUACUGCAGAA AUCC	317	GGAUUUCUGCAGUAGU UCAUUGUCAGG	717	UGACAAUGAAC UACUGCAG	1117
LPA - 5049	GACAAUGAACUACUGCAGGAA UCCA	318	UGGAUUCUGCAGUAG UUCAUUGUCAG	718	GACAAUGAACU ACUGCAGG	1118
LPA - 5050	ACAAUGAACUACUGCAGGAAU CCAG	319	CUGGAUUCUGCAGUA GUUCAUUGUCA	719	ACAAUGAACUA CUGCAGGA	1119
LPA - 5051	CAAUGAACUACUGCAGGAAAC CAGA	320	UCUGGUUUCUGCAGU AGUUCAUUGUC	720	CAAUGAACUAC UGCAGGAA	1120
LPA - 5052	AAUGAACUACUGCAGGAAUAC AGAT	321	AUCUGUAUUCUGCAG 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	CAGGCCUUGGUGUUUUACAA UGGA	325	UCCAUUGUAAAACACC AAGGGCCUGUA	725	CAGGCCUUGG UGUUUUAC	1125

[0269]



LPA - 5090	CUUGGUGUUUUACCAUGGAAC CCAG	326	CUGGGUCCAUGGUAA AACACCAAGGG	726	CUUGGUGUUUU ACCAUGGA	1126
LPA - 5091	UUGGUGUUUUACCAUGGACAC CAGC	327	GCUGGUGUCCAUGGUA AAACACCAAGG	727	UUGGUGUUUUA CCAUGGAC	1127
LPA - 5092	UGGUGUUUUACCAUGGACCAC AGCA	328	UGCUGUGGUCCAUGGU AAAACACCAAG	728	UGGUGUUUUAC CAUGGACC	1128
LPA - 5093	GGUGUUUUACCAUGGACCCAA GCAT	329	AUGCUUGGGUCCAUGG UAAAACACCAA	729	GGUGUUUUACC AUGGACCC	1129
LPA - 5094	GUGUUUUACCAUGGACCCAG CATC	330	GAUGCUGGGGUCCAUG GUAACACACCA	730	GUGUUUUACCA UGGACCCC	1130
LPA - 5096	GUUUUACCAUGGACCCAGAA UCAG	331	CUGAUUCUGGGGUCCA UGGUAAAACAC	731	GUUUUACCAUG GACCCAG	1131
LPA - 5124	GGAGUACUGCAACCUGACGAG AUGC	332	GCAUCUCGUCAGGUUG CAGUACUCCCA	732	GGAGUACUGCA ACCUGACG	1132
LPA - 5125	GAGUACUGCAACCUGACGCAA UGCT	333	AGCAUUGCGUCAGGUU GCAGUACUCCC	733	GAGUACUGCAA CCUGACGC	1133
LPA - 5127	GUACUGCAACCUGACGCGAAG CUCA	334	UGAGCUUCGCGUCAGG UUGCAGUACUC	734	GUACUGCAACC UGACGCGA	1134
LPA - 5128	UACUGCAACCUGACGCGAUAC UCAG	335	CUGAGUAUCGCGUCAG GUUGCAGUACU	735	UACUGCAACCU GACGCGAU	1135
LPA - 5131	UGCAACCUGACGCGAUGCUGAA GACA	336	UGUCUUAGCAUCGCGU CAGGUUGCAGU	736	UGCAACCUGAC GCGAUGCU	1136
LPA - 5136	CCUGACGCGAUGCUCAGACAC AGAA	337	UUCUGUGUCUGAGCAU CGCGUCAGGUU	737	CCUGACGCGAU GCUAGAC	1137
LPA - 5137	CUGACGCGAUGCUCAGACAAA GAAG	338	CUUCUUUGUCUGAGCA UCGCGUCAGGU	738	CUGACGCGAUG CUCAGACA	1138
LPA - 5144	GAUGCUCAGACACAGAAGGAA CUGT	339	ACAGUCCUUCUGUGU CUGAGCAUCGC	739	GAUGCUCAGAC ACAGAAGG	1139
LPA - 5145	AUGCUCAGACACAGAAGGGAC UGTG	340	CACAGUCCUUCUGUG UCUGAGCAUCG	740	AUGCUCAGACA CAGAAGGG	1140
LPA - 5151	AGACACAGAAGGGACUGUGAU CGCT	341	AGCGAUCACAGUCCCU UCUGUGUCUGA	741	AGACACAGAAG GGACUGUG	1141
LPA - 5467	GCAUCCUCUUAUUUGAUUUU GGGA	342	UCCCAUAAUCAAAUGA AGAGGAUGCAC	742	GCAUCCUCUUC AUUUGAUU	1142
LPA - 5468	CAUCCUCUUAUUUGAUUGAG GGAA	343	UUCUCCUCAAUCAAUG AAGAGGAUGCA	743	CAUCCUCUUA UUUGAUUG	1143
LPA - 5469	AUCCUCUUAUUUGAUUGUAG GAAG	344	CUUCCUACAAUCAAU GAAGAGGAUGC	744	AUCCUCUUAU UUGAUUGU	1144

[0270]

LPA - 5470	UCCUCUUCAUUUGAUUGUGAG AAGC	345	GCUUCUCACAAUCAA UGAAGAGGAUG	745	UCCUCUUCAUU UGAUUGUG	1145
LPA - 5471	CCUCUUCAUUUGAUUGUGGAA AGCC	346	GGCUUUCACAAUCAA AUGAAGAGGAU	746	CCUCUUCAUUU GAUUGUGG	1146
LPA - 5474	CUUCAUUUGAUUGUGGGAAC CUCA	347	UGAGGUUCCACAAU CAAAUGAAGAG	747	CUUCAUUUGAU UGUGGGAA	1147
LPA - 5475	UUCAUUUGAUUGUGGGAAGAC UCAA	348	UUGAGUCUCCACAA UCAAAUGAAGA	748	UUCAUUUGAUU GUGGGAAG	1148
LPA - 5476	UCAUUUGAUUGUGGGAAGCAU CAAG	349	CUUGAUGCUCCACA AUCAAAUGAAG	749	UCAUUUGAUUG UGGGAAGC	1149
LPA - 5477	CAUUUGAUUGUGGGAAGCCAC AAGT	350	ACUUGUGGUCCAC AAUCAAAUGAA	750	CAUUUGAUUGU GGGAAGCC	1150
LPA - 5478	AUUUGAUUGUGGGAAGCCUAA AGTG	351	CACUUUAGGCUCCCA CAAUCAAAUGA	751	AUUUGAUUGUG GGGAAGCCU	1151
LPA - 5486	GUGGGAAGCCUCAAGUGGAAC CGAA	352	UUCGGUCCACUUGAG GCUUCCACAA	752	GUGGGAAGCCU CAAGUGGA	1152
LPA - 5509	AAGAAUGUCCUGGAAGCAAU GUAG	353	CUACAUUGCUCCAGG ACAUUUCUUCG	753	AAGAAUGUCC UGGAAGCA	1153
LPA - 5510	AGAAUGUCCUGGAAGCAUAG UAGG	354	CCUACUAUGCUUCAG GACAUUUCUUC	754	AGAAUGUCCU GGGAAGCAU	1154
LPA - 5511	GAAUGUCCUGGAAGCAUUU AGGG	355	CCCUAUAUGCUCCA GGACAUUUCUU	755	GAAUGUCCUG GAAGCAUU	1155
LPA - 5513	AAUGUCCUGGAAGCAUUGUAG GGGG	356	CCCCUACAAUGCUUC CAGGACAUUUC	756	AAUGUCCUGGA AGCAUUGU	1156
LPA - 5514	AUGUCCUGGAAGCAUUGUAG GGGG	357	CCCCUACAAUGCUU CCAGGACAUUU	757	AUGUCCUGGAA GCAUUGUA	1157
LPA - 5581	AGAACAAGGUUGGAAAGCAC UUCT	358	AGAAGUGCUUCCAAA CCUUGUUCUGA	758	AGAACAAGGUU UGGAAAGC	1158
LPA - 5582	GAACAAGGUUGGAAAGCAAU UCTG	359	CAGAAUUGCUUCCAA ACCUUGUUCUG	759	GAACAAGGUUU GGAAAGCA	1159
LPA - 5583	AACRAAGGUUGGAAAGCACAU CUGT	360	ACAGAUGUGCUUCCA AACCUGUUCU	760	AACAAGGUUUG GAAAGCAC	1160
LPA - 5584	ACAAGGUUGGAAAGCACUAC UGTG	361	CACAGUAGUGCUUCC AAACCUUGUUC	761	ACAAGGUUUGG AAAGCACU	1161
LPA - 5585	CAAGGUUGGAAAGCACUUU GUGG	362	CCACAUAAUGUCUUC CAAACCUUGUU	762	CAAGGUUGGAA AAGCACUU	1162
LPA - 5586	AAGGUUGGAAAGCACUUCAG UGGA	363	UCCACUGAAGUCUUU CCAAACCUUGU	763	AAGGUUGGAA AGCACUUC	1163

[0271]

LPA - 5587	AGGUUUGGAAAGCACUUCUUAU GGAG	364	CUCCAUAGAAGUGCUU UCCAAACCUUG	764	AGGUUUGGAAA GCACUUCU	1164
LPA - 5592	UGGAAAGCACUUCUGUGGAAG CACC	365	GGUGCUUCCACAGAAG UGCUUUCAAA	765	UGGAAAGCACU UCUGUGGA	1165
LPA - 5606	GUGGAGGCACCUAAUAUCAC CAGA	366	UCUGGUGAUUAUAAGG UGCCUCCACAG	766	GUGGAGGCACC UUAUAUC	1166
LPA - 5616	CUUAAUAUCCCCAGAGUGGAU GCTG	367	CAGCAUCCACUCUGGG GAUAUAAGGU	767	CUUAAUAUCCC CAGAGUGG	1167
LPA - 5618	UAAUAUCCCCAGAGUGGGUAC UGAC	368	GUCAGUACCCACUCUG GGGAUAUUAAG	768	UAAUAUCCCCA 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	CCUGGGUGCACACCAAGAAAU GAAC	371	GUUCAUUUCUUGGUGU GCACCCAGGAU	771	CCUGGGUGCAC ACCAAGAA	1171
LPA - 5699	GUGCACACCAAGAGUGAAAC UCGA	372	UCGAGUUUCACUUCUU GGUGUGCACCC	772	GUGCACACCAA GAAGUGAA	1172
LPA - 5775	AGCAGAUUAUGCCUUGCUAAA GCTA	373	UAGCUUAGCAAGGCA AUAUCUGCUUG	773	AGCAGAUUAUG CCUUGCUA	1173
LPA - 5776	GCAGAUUAUGCCUUGCUAAAG CUAA	374	UUAGCUUAGCAAGGC AAUAUCUGCUU	774	GCAGAUUAUGC CUUGCUAA	1174
LPA - 5777	CAGAUUAUGCCUUGCUAAAC UAAG	375	CUUAGUUUAGCAAGG CAUAUCUGCU	775	CAGAUUAUGCC UUGCUAAA	1175
LPA - 5778	AGAUUAUGCCUUGCUAAAGAU AAGC	376	GCUUAUCUUUAGCAAG GCAUAUCUGC	776	AGAUUAUGCCU UGCUAAAG	1176
LPA - 5779	GAUAUUGCCUUGCUAAAGCAA AGCA	377	UGCUUUGCUUUAAGCA GGCAUAUCUG	777	GAUAUUGCCU GCUAAAGC	1177
LPA - 5780	AUAUUGCCUUGCUAAAGCUAA GCAG	378	CUGCUUAGCUUUAAGCA AGGCAUAUUCU	778	AUAUUGCCUUG CUAAAGCU	1178
LPA - 5781	UAUUGCCUUGCUAAAGCUAAG CAGG	379	CCUGCUUAGCUUUAAGC AAGGCAUAUUC	779	UAUUGCCUUGC UAAAGCUA	1179
LPA - 5813	UCAUCACUGACAAAGUAAUAC CAGC	380	GCUGGUAAUACUUUGU CAGUGAUGACG	780	UCAUCACUGAC AAAGUAAU	1180
LPA - 5873	GGACUGAAUGUUACAUCACAG GCTG	381	CAGCCUGUGAUGUAAAC AUUCAGUCCUG	781	GGACUGAAUGU UACAUCAC	1181
LPA - 5874	GACUGAAUGUUACAUCACUAG CUGG	382	CCAGCUAGUGAUGUAA CAUUCAGUCCU	782	GACUGAAUGUU ACAUCACU	1182

[0272]

LPA - 5875	ACUGAAUGUUAUACACACUGAC UGGG	383	CCCAGUCAGUGAUGUA ACAUUCAGUCC	783	ACUGAAUGUUA CAUCACUG	1183
LPA - 5876	CUGAAUGUUAUACACUGGAU GGGG	384	CCCCAUCCAGUGAUGU AACAUUCAGUC	784	CUGAAUGUUAU AUCACUGG	1184
LPA - 5877	UGAAUGUUAUACACUGGCAG GGGA	385	UCCCCUGCCAGUGAUG UACAUUCAGU	785	UGAAUGUUAU UCACUGGC	1185
LPA - 5879	AAUGUUAUACACUGGCUGAG GAGA	386	UCUCCUCAGCCAGUGA UGUAACAUAU	786	AAUGUUAUAC ACUGGCUG	1186
LPA - 5902	GAAACCCAGGUACCUUGAG ACTG	387	CAGUCUCAAGGUACC UUGGGUUCUC	787	GAAACCCAGG UACCUUG	1187
대조 군	패신저 (센스)	서열 번호	가이드 (안티센스)	서열 번호	표적 서열	서열 번호
Gal XC- LPA - 3675	GACAACAGAAUUAUCCAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1188	UUGGAUAAUUAUCUGU UGUCGG	1189	GACAACAGAAU AUUAUCCA	1190
NC1	CGUUAUUCGCGUAUAAUACGC GUAT	1191	AUACGCGUAUUAUACG CGAUUAACGAC	1192	해당없음	
NC5	CAUAUUGCGCGUAUAGUCGCG UUAG	1193	CUAACGCGACUAUACG CGCAUAUUGGU	1194	해당없음	
NC7	GGCGCGUAUAGUCGCGCGUAU AGTC	1195	GACUAUACGCGCGACU AUACGCGCCUC	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 Nick나 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

[0280] 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]

[0282] 마우스 연구

[0283] 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. 이들 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.

[0284] 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]

[0287]

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 플라스미노젠(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. 3개의 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.

[0290]

서열 목록

[0291]

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

표 5

LPA 올리고뉴클레오타이드 서열(변형되지 않음)

올리고뉴클레오타이드	서열 (센스 가닥)	서열 번호	서열 (안티센스 가닥)	서열 번호
LPA-125	CUGAGCAAAGCCCAUGUGGUAC AGGA	4	UCCUGUACCACAUGGCUUUGCUCA GGU	404
LPA-128	AGCAAAGCCCAUGUGGUCCAAG AUTG	5	CAAUCUUGGACCACAUGGCUUUGC UCA	405
LPA-132	AAGCCAUGUGGUCCAGGAUAG CUAC	6	GUAGCUAUCCUGGACCACAUGGCU UUG	406
LPA-133	AGCCAUGUGGUCCAGGAUUAC UACC	7	GGUAGUAAUCCUGGACCACAUGGC UUU	407
LPA-134	GCCAUGUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	8	UGGUAUCAAUCCUGGACCACAUGG CUU	408
LPA-135	CCAUGUGGUCCAGGAUUGCAA CCAT	9	AUGGUUGCAAUCCUGGACCACAUG GCU	409
LPA-136	CAUGUGGUCCAGGAUUGCUAC CATG	10	CAUGGUAGCAAUCCUGGACCACAU GGC	410
LPA-137	AUGUGGUCCAGGAUUGCUAAC AUGG	11	CCAUGUUAGCAAUCCUGGACCACA UGG	411
LPA-138	UGUGGUCCAGGAUUGCUACAA UGGT	12	ACCAUUGUAGCAAUCCUGGACCAC AUG	412
LPA-160	GGUGAUGGACAGAGUUAUCAA GGCA	13	UGCCUUGAUAAUCUGUCCAUCAC CAU	413
LPA-190	UCCACCACUGUCACAGGAAG ACCT	14	AGGUCUUUCCUGUGACAGUGGUGG AGU	414
LPA-191	CCACCACUGUCACAGGAAGAA CCTG	15	CAGGUUCUCCUGUGACAGUGGUG GAG	415
LPA-197	CUGUCACAGGAAGGACCUGAC AAGC	16	GCUUGUCAGGUCCUCCUGUGACA GUG	416
LPA-205	GGAAGGACCUGCCAAGCUUAG UCAT	17	AUGACUAAGCUUGGCAGGUCCUUC CUG	417
LPA-206	GAAGGACCUGCCAGCUUGAU CATC	18	GAUGAUCAAGCUUGGCAGGUCCU CCU	418
LPA-208	AGGACCUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	19	UAGAUUACCAAGCUUGGCAGGUCC UUC	419
LPA-209	GGACCUGCCAAGCUUGGUCAU CUAT	20	AUAGAUGACCAAGCUUGGCAGGUC CUU	420
LPA-210	GACCUGCCAAGCUUGGUCAAC UATG	21	CAUAGUUGACCAAGCUUGGCAGGU CCU	421
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUGGUCAUUAU AUGA	22	UCAUAUAUGACCAAGCUUGGCAGG UCC	422
LPA-212	CCUGCCAAGCUUGGUCAUCAA	23	GUCAUUGAUGACCAAGCUUGGCAG	423

[0292]

	UGAC		GUC	
LPA-219	AGCUUGGUCUAUCUAUGACAAC ACAT	24	AUGUGUUGUCAUAGAUGACCAAGC UUG	424
LPA-225	GUCAUCUAUGACACCACAUAA ACAT	25	AUGUUUAUGUGGUGUCAUAGAUGA CCA	425
LPA-258	CACAGAAAACUACCCAAAUAC UGGC	26	GCCAGUAUUUGGGUAGUUUUCUGU GGU	426
LPA-261	AGAAAACUACCCAAUAGCUAG CUTG	27	CAAGCUAGCAUUUGGGUAGUUUUC UGU	427
LPA-263	AAAACUACCCAAUAGCUGGAU UGAT	28	AUCAAUCCAGCAUUUGGGUAGUUU UCU	428
LPA-269	ACCCAAUAGCUGGCUUGAUAA UGAA	29	UUCAUUAUCAAGCCAGCAUUUGGG UAG	429
LPA-270	CCCAAUAGCUGGCUUGAUCAU GAAC	30	GUUCAUGAUCAAGCCAGCAUUUGG GUA	430
LPA-291	GAACUACUGCAGGAAUCCAAA UGCT	31	AGCAUUUGGAUUCUGCAGUAGUU CAU	431
LPA-295	UACUGCAGGAAUCCAGAUGAU GUGG	32	CCACAUCAUCUGGAUUCUGCAGU AGU	432
LPA-296	ACUGCAGGAAUCCAGAUGCAG UGGC	33	GCCACUGCAUCUGGAUUCUGCAG UAG	433
LPA-298	UGCAGGAAUCCAGAUGCUGAG GCAG	34	CUGCCUCAGCAUCUGGAUUCUGC AGU	434
LPA-355	AGGUGGGAGUACUGCAACCAG ACGC	35	GCGUCUGGUUGCAGUACUCCACC UGA	435
LPA-380	AAUGCUCAGACGCAGAAGGAA CUGC	36	GCAGUUCUUCUGCGUCUGAGCAU UGC	436
LPA-417	GACUGUUACCCCGGUUCCAAG CCTA	37	UAGGCUUGGAACCGGGGUAACAGU CGG	437
LPA-418	ACUGUUACCCCGGUUCCAAC CUAG	38	CUAGGUUUGGAACCGGGGUAACAG UCG	438
LPA-419	CUGUUACCCCGGUUCCAAGAC UAGA	39	UCUAGUCUUGGAACCGGGGUAACA GUC	439
LPA-420	UGUUACCCCGGUUCCAAGCAU AGAG	40	CUCUAUGCUUGGAACCGGGGUAAC AGU	440
LPA-421	GUUACCCCGGUUCCAAGCCAA GAGG	41	CCUCUUGGCUGGAACCGGGGUAAC CAG	441
LPA-422	UUACCCCGGUUCCAAGCCUAG AGGC	42	GCCUCUAGGCUGGAACCGGGGUA ACA	442
LPA-423	UACCCCGGUUCCAAGCCUAAA GGCT	43	AGCCUUUAGGCUGGAACCGGGGU AAC	443
LPA-492	GUGCUACCAUGGUAAUGGAAA GAGT	44	ACUCUUUCCAUAUACCAUGGUAGCA CUC	444
LPA-493	UGCUACCAUGGUAAUGGACAG AGTT	45	AACUCUGUCCAUAUACCAUGGUAGC ACU	445
LPA-494	GCUACCAUGGUAAUGGACAAA GUTA	46	UAACUUUGUCCAUAUACCAUGGUAG CAC	446
LPA-495	CUACCAUGGUAAUGGACAGAG UUAT	47	AUAACUCUGUCCAUAUACCAUGGUA GCA	447
LPA-496	UACCAUGGUAAUGGACAGAAU UATC	48	GAUAAUUCUGUCCAUAUACCAUGGU AGC	448

[0293]

LPA-497	ACCAUGGUAUUGGACAGAGAU AUCG	49	CGAUAUCUCUGUCCAUAUACCAUGG UAG	449
LPA-498	CCAUGGUAUUGGACAGAGUAA UCGA	50	UCGAUAUCUCUGUCCAUAUACCAUG GUA	450
LPA-499	CAUGGUAUUGGACAGAGUUAU CGAG	51	CUCGUAUACUCUGUCCAUAUACCAU GGU	451
LPA-500	AUGGUAUUGGACAGAGUUAAC GAGG	52	CCUCGUUAACUCUGUCCAUAUACCA UGG	452
LPA-501	UGGUAUUGGACAGAGUUUAG AGGC	53	GCCUCUAUAACUCUGUCCAUAUACC AUG	453
LPA-502	GGUAUUGGACAGAGUUUCAA GGCA	54	UGCCUUGAUAACUCUGUCCAUAUAC CAU	454
LPA-503	GUAUUGGACAGAGUUUAGGAG GCAC	55	GUGCCUCGUAUAACUCUGUCCAUAU CCA	455
LPA-523	GGCACAUAUCCACCACUGAC 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	CAUCUAUGACACCACACUCAC AUAG	60	CUAUGUGAGUGUGGUGUCAUAGA GAC	460
LPA-1208	GCACAUAUCCACCACUGUAA CUGG	61	CCAGUUAACAGUGGUGGAGUAUGUG CCU	461
LPA-2715	AGCCCCUUAUUGUUUACGAG GGAT	62	AUCCCCUGUAUAACAAUAAGGGGC UGC	462
LPA-2716	GCCCCUUAUUGUUUACGAAG GATC	63	GAUCCUUCGUUAUAACAAUAAGGGG CUG	463
LPA-2827	CCAAGCCUAGAGGCCUCCUUU GAAC	64	GUUCAUAAGGAGCCUUAAGGCUUG GAA	464
LPA-2837	AGGCUCUUCUGAACAAAGCAC CAAC	65	GUUGGUGCUUGUUCAGAAGGAGCC UCU	465
LPA-2900	AUGGACAGAGUUUUAAGGAA CATA	66	UAUGUCCUUGAUAACUCUGUCCA UUU	466
LPA-2901	UGGACAGAGUUUUAAGGCAC AUAC	67	GUAUGUGCCUUGAUAACUCUGUCC AUU	467
LPA-2902	GGACAGAGUUUUAAGGCAAA UACT	68	AGUAUUUGCCUUGAUAACUCUGUC CAU	468
LPA-2903	GACAGAGUUUUAAGGCACAU ACTT	69	AAGUAUGUGCCUUGAUAACUCUGU CCA	469
LPA-2904	ACAGAGUUUUAAGGCACAAA CUTC	70	GAAGUUUGGCCUUGAUAACUCUG UCC	470
LPA-2905	CAGAGUUUUAAGGCACAUAC UUCA	71	UGAAGUAUGUGCCUUGAUAACUCU GUC	471
LPA-3004	UACCCAAAUGCUGGCUUGAAC AAGA	72	UCUUGUUAAGCCAGCAUUUGGGU AGU	472
LPA-3007	CCAAAUGCUGGCUUGAUCAAG AACT	73	AGUUCUUGAUAAGCCAGCAUUUG GGU	473
LPA-3023	UCAAGAACUACUGCCGAAAC	74	UCUGGUUUUCGGCAGUAGUUCUUG	474

[0294]



	CAGA		AUC	
LPA-3024	CAAGAACUACUGCCGAAAUAC AGAT	75	AUCUGUAUUUCGGCAGUAGUUCUU GAU	475
LPA-3025	AAGAACUACUGCCGAAAUCAA GATC	76	GAUCUUGAUUUUCGGCAGUAGUUCU UGA	476
LPA-3027	GAACUACUGCCGAAAUCCAAA UCCT	77	AGGAUUUGGAUUUCGGCAGUAGUU CUU	477
LPA-3030	CUACUGCCGAAAUCCAGAUAC UGTG	78	CACAGUAUCUGGAUUUCGGCAGUA GUU	478
LPA-3051	UGUGGCAGCCCCUUGGUGUAA UACA	79	UGUAUUACACCAAGGGGCUGCCAC AGG	479
LPA-3052	GUGGCAGCCCCUUGGUGUUAU ACAA	80	UUGUAUAACACCAAGGGGCUGCCA CAG	480
LPA-3053	UGGCAGCCCCUUGGUGUUAUAA CAAC	81	GUUGUUUAACACCAAGGGGCUGCC ACA	481
LPA-3054	GGCAGCCCCUUGGUGUUAUAC AACA	82	UGUUGUAUAACACCAAGGGGCUGC CAC	482
LPA-3055	GCAGCCCCUUGGUGUUAUAAA ACAG	83	CUGUUUUUAUAACACCAAGGGGCUG CCA	483
LPA-3056	CAGCCCCUUGGUGUUAUACAA CAGA	84	UCUGUUGUAUAACACCAAGGGGCU GCC	484
LPA-3057	AGCCCCUUGGUGUUAUACAAC AGAT	85	AUCUGUUGUAUAACACCAAGGGGC UGC	485
LPA-3058	GCCCCUUGGUGUUAUACAAA GATC	86	GAUCUUUUGUAUAACACCAAGGGG CUG	486
LPA-3059	CCCCUUGGUGUUAUACAACAG AUCC	87	GGAUCUGUUGUAUAACACCAAGGG GCU	487
LPA-3092	GGUGGGAGUACUGCAACCUAA CACG	88	CGUGUUAGGUUGCAGUACUCCAC CUG	488
LPA-3093	GUGGGAGUACUGCAACCUAGAC ACGA	89	UCGUGUCAGGUUGCAGUACUCCCA CCU	489
LPA-3096	GGAGUACUGCAACCUAGACAAG AUGC	90	GCAUCUUGUCAGGUUGCAGUACUC CCA	490
LPA-3097	GAGUACUGCAACCUAGACACAA UGCT	91	AGCAUUGUGUCAGGUUGCAGUACU CCC	491
LPA-3099	GUACUGCAACCUAGACACGAAG CUCA	92	UGAGCUUCGUGUCAGGUUGCAGUA CUC	492
LPA-3100	UACUGCAACCUAGACACGAUAC UCAG	93	CUGAGUAUCGUGUCAGGUUGCAGU ACU	493
LPA-3101	ACUGCAACCUAGACACGAUGAU CAGA	94	UCUGAUCUUCGUGUCAGGUUGCAG UAC	494
LPA-3102	CUGCAACCUAGACACGAUGCAC AGAT	95	AUCUGUGCAUCGUGUCAGGUUGCA GUA	495
LPA-3103	UGCAACCUAGACACGAUGCUAA GATG	96	CAUCUUAGCAUCGUGUCAGGUUGC AGU	496
LPA-3105	CAACCUAGACACGAUGCUCAAA UGCA	97	UGCAUUUGAGCAUCGUGUCAGGUU GCA	497
LPA-3107	ACCUGACACGAUGCUCAGAAG CAGA	98	UCUGCUUCUGAGCAUCGUGUCAGG UUG	498
LPA-3108	CCUGACACGAUGCUCAGAUAC AGAA	99	UUCUGUAUCUGAGCAUCGUGUCAG GUU	499

[0295]



LPA-3109	CUGACACGAUGCUCAGAUCAA GAAT	100	AUUCUUCUUCUGAGCAUCGUGUCA GGU	500
LPA-3110	UGACACGAUGCUCAGAUCCAG AATG	101	CAUUCUGCAUCUGAGCAUCGUGUC AGG	501
LPA-3111	GACACGAUGCUCAGAUCAA AUGG	102	CCAUUUUGCAUCUGAGCAUCGUGU CAG	502
LPA-3112	ACACGAUGCUCAGAUCCAGAA UGGA	103	UCCAUCUGCAUCUGAGCAUCGUG UCA	503
LPA-3113	CACGAUGCUCAGAUCCAGAAU GGAC	104	GUCCAUCUGCAUCUGAGCAUCGU GUC	504
LPA-3229	UGCUCUACCAUUAUGGACAG AGTT	105	AACUCUGUCCAUAUUGGUAGUAGC AGU	505
LPA-3230	GCUACUACCAUUAUGGACAAA GUTA	106	UAACUUUGUCCAUAUUGGUAGUAG CAG	506
LPA-3231	CUACUACCAUUAUGGACAGAG UUAC	107	GUAACUCUGUCCAUAUUGGUAGUA GCA	507
LPA-3232	UACUACCAUUAUGGACAGAAU UACC	108	GGUAAUUCUGUCCAUAUUGGUAGU AGC	508
LPA-3233	ACUACCAUUAUGGACAGAGAU ACCG	109	CGGUUUCUGUCCAUAUUGGUAG UAG	509
LPA-3234	CUACCAUUAUGGACAGAGUAA CCGA	110	UCGGUUAUCUGUCCAUAUUGGUA GUA	510
LPA-3235	UACCAUUAUGGACAGAGUUAC CGAG	111	CUCGGUAACUCUGUCCAUAUUGGU AGU	511
LPA-3236	ACCAUUAUGGACAGAGUUAC GAGG	112	CCUCGUUAACUCUGUCCAUAUUGG UAG	512
LPA-3257	GAGGCACAUACUCCACCACAG UCAC	113	GUGACUGUGGUGGAGUAUGUGCCU CGG	513
LPA-3267	CUCCACCACUGUCACAGGAAG AACT	114	AGUUCUUCUGUGACAGUGGUGGA GUA	514
LPA-3280	ACAGGAAGAACUUGCCAAGAU UGGT	115	ACCAUUCUUGGCAAGUUCUUCUG UGA	515
LPA-3281	CAGGAAGAACUUGCCAAGCAU GGTC	116	GACCAUGCUUGGCAAGUUCUUCU GUG	516
LPA-3282	AGGAAGAACUUGCCAAGCUAG GUCA	117	UGACCUAGCUUGGCAAGUUCUUC UGU	517
LPA-3283	GGAAGAACUUGCCAAGCUUAG UCAT	118	AUGACUAAGCUUGGCAAGUUCUUC CUG	518
LPA-3284	GAAGAACUUGCCAAGCUUGAU CATC	119	GAUGAUCAAGCUUGGCAAGUUCU CCU	519
LPA-3285	AAGAACUUGCCAAGCUUGGAC AUCT	120	AGAUGUCCAAGCUUGGCAAGUUCU UCC	520
LPA-3286	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	121	UAGAUUACCAAGCUUGGCAAGUUC UUC	521
LPA-3287	GAACUUGCCAAGCUUGGUCAU CUAT	122	AUAGAUGACCAAGCUUGGCAAGU CUU	522
LPA-3288	AACUUGCCAAGCUUGGUCAAC UATG	123	CAUAGUUGACCAAGCUUGGCAAGU UCU	523
LPA-3289	ACUUGCCAAGCUUGGUCAUAA AUGA	124	UCAUUAUGACCAAGCUUGGCAAG UUC	524
LPA-3290	CUUGCCAAGCUUGGUCAUCAA	125	GUCAUUGAUGACCAAGCUUGGCAA	525

[0296]

	UGAC		GUU	
LPA-3291	UUGCCAAGCUUGGUCAUCUAU GACA	126	UGUCAUAGAUGACCAAGCUUGGCA AGU	526
LPA-3292	UGCCAAGCUUGGUCAUCUAAG ACAC	127	GUGUCUUAGAUGACCAAGCUUGGC AAG	527
LPA-3298	GUUGGUCAUCUAUGACACAA CACC	128	GGUGUUGUGUCAUAGAUGACCAAG CUU	528
LPA-3300	UUGGUCAUCUAUGACACCAAA CCAG	129	CUGGUUUGGUUCAUAGAUGACCA AGC	529
LPA-3301	UGGUCAUCUAUGACACCACAC CAGC	130	GCUGGUGUGGUUCAUAGAUGACC AAG	530
LPA-3303	GUCAUCUAUGACACCACACAA GCAT	131	AUGCUUGUGUGGUUCAUAGAUGA CCA	531
LPA-3305	CAUCUAUGACACCACACCAAC AUAG	132	CUAUGUUGGUUGUGGUUCAUAGAU GAC	532
LPA-3306	AUCUAUGACACCACACCAGAA UAGT	133	ACUAUUCUGGUUGUGGUUCAUAGA UGA	533
LPA-3308	CUAUGACACCACACCAGCAAA GUCG	134	CGACUUUGCUGGUUGUGGUUCAUA GAU	534
LPA-3329	GUCGGACCCCAGAAAACUAAAC CAAA	135	UUUGGUUAGUUUUCUGGGGUCCGA CUA	535
LPA-3330	UCGGACCCCAGAAAACUACAC AAAT	136	AUUUGUGUAGUUUUCUGGGGUCCG ACU	536
LPA-3340	GAAAACUACCCAAAUGCUGAC CUGA	137	UCAGGUCAGCAUUUGGGUAGUUUU CUG	537
LPA-3391	GCUGAGAUCGCCCUUGGUUAV UACA	138	UGUAAUACCAAGGGCGAAUCUCAG CAU	538
LPA-3392	CUGAGAUCGCCCUUGGUUAV ACAC	139	GUGUAUCACCAAGGGCGAAUCUCA GCA	539
LPA-3394	GAGAUCGCCCUUGGUUAV ACCA	140	UGGUGUAACACCAAGGGCGAAUCU CAG	540
LPA-3395	AGAUUCGCCCUUGGUUAV CCAT	141	AUGGUUUAACACCAAGGGCGAAUC UCA	541
LPA-3398	UUCGCCCUUGGUUAVACAA UGGA	142	UCCAUGUGUAACACCAAGGGCGA AUC	542
LPA-3404	CUUGGUGUACACCAUGGAAC CCAG	143	CUGGGUCCAUUGGUGUAACACCAA GGG	543
LPA-3405	UUGGUGUACACCAUGGAUAC CAGT	144	ACUGGUUCCAUGGUGUAACACCA AGG	544
LPA-3406	UGGUGUACACCAUGGAUCAC AGTG	145	CACUGUGAUCCAUGGUGUAACACC AAG	545
LPA-3407	GGUGUACACCAUGGAUCCAA GUGT	146	ACACUUGGAUCCAUGGUGUAACAC CAA	546
LPA-3409	UGUUACACCAUGGAUCCAAU GUCA	147	UGACAUUGGAUCCAUGGUGUAAC ACC	547
LPA-3472	GAAUCAAGUGUCCUUGCAAU CUCA	148	UGAGAUUUGCAAGGACACUUGAUU CUG	548
LPA-3473	AAUCAAGUGUCCUUGCAACAC UCAC	149	GUGAGUGUUGCAAGGACACUUGAU UCU	549
LPA-3474	AUCAAGUGUCCUUGCAACUAV CAGG	150	CGUGAUAGUUGCAAGGACACUUGA UUC	550

[0297]

LPA-3584	AUGGACAGAGUUAUCGAGGAU CATT	151	AAUGAUCCUCGAUAACUCUGUCCA UCA	551
LPA-3585	UGGACAGAGUUAUCGAGGCAC AUTC	152	GAAUGUGCCUCGAUAACUCUGUCC AUC	552
LPA-3655	ACACCACACUGGCAUCAGAAG ACAA	153	UUGUCUUCUGAUGCCAGUGUGGUG UCA	553
LPA-3747	UUGGUGUUAUACCAUGGAUAC CAAT	154	AUUGGUAUCCAUGGUAUAACACCA AGG	554
LPA-3748	UGGUGUUAUACCAUGGAUCAC AATG	155	CAUUGUGAUCCAUGGUAUAACACC AAG	555
LPA-3749	GGUGUUAUACCAUGGAUCCAA AUGT	156	ACAUUUGGAUCCAUGGUAUAACAC CAA	556
LPA-3750	GUGUUAUACCAUGGAUCCCAA UGTC	157	GACAUUGGGAUCCAUGGUAUAACA CCA	557
LPA-3773	UCAGAUGGGAGUACUGCAAAC UGAC	158	GUCAGUUUGCAGUACUCCCAUCUG ACA	558
LPA-3776	GAUGGGAGUACUGCAACCUAA CACA	159	UGUGUUAGGUUGCAGUACUCCCAU CUG	559
LPA-3777	AUGGGAGUACUGCAACCUAGAC ACAA	160	UUGUGUCAGGUUGCAGUACUCCCA UCU	560
LPA-3778	UGGGAGUACUGCAACCUGAAA CAAT	161	AUUGUUUCAGGUUGCAGUACUCCC AUC	561
LPA-3779	GGGAGUACUGCAACCUAGACAC AATG	162	CAUUGUGUCAGGUUGCAGUACUCC CAU	562
LPA-3840	GGCUGUUUCUGAACAAGCAAC AAGC	163	CGUUGUUGCUUGUUCAGAAACAGC CGU	563
LPA-3844	GUUUCUGAACAAGCACCAAAG GAGC	164	GCUCCUUUGGUGCUUGUUCAGAAA CAG	564
LPA-3927	CUCCACCACUGUUAACAGGAAG GACA	165	UGUCCUUCUGUAACAGUGGUGGA GAA	565
LPA-3928	UCCACCACUGUUAACAGGAAG ACAT	166	AUGUCUUUCUGUAACAGUGGUGG AGA	566
LPA-3929	CCACCACUGUUAACAGGAAGAA CATG	167	CAUGUUCUUCUGUAACAGUGGUG GAG	567
LPA-3972	GACACCACACUGGCAUCAGAG AACC	168	GGUUCUCUGAUGCCAGUGUGGUGU CAU	568
LPA-3973	ACACCACACUGGCAUCAGAAA ACCA	169	UGGUUUUCUGAUGCCAGUGUGGUG UCA	569
LPA-3999	AGAAUACUACCCAAAUGGUAG CCTG	170	CAGGCUACCAUUUGGGUAGUAUUC UGU	570
LPA-4000	GAAUACUACCCAAAUGGUGAC CUGA	171	UCAGGUCACCAUUUGGGUAGUAU CUG	571
LPA-4001	AAUACUACCCAAAUGGUGGAC UGAC	172	GUCAGUCCACCAUUUGGGUAGUAU UCU	572
LPA-4185	UCCUUCUGAAGAAGCACCAAC UGAA	173	UUCAGUUGGUGCUUCUUCAGAAAG AAG	573
LPA-4186	CCUUCUGAAGAAGCACCAAAU GAAA	174	UUUCAUUUGGUGCUUCUUCAGAA GAA	574
LPA-4187	CUUCUGAAGAAGCACCAACAG AAAA	175	UUUUCUGUUGGUGCUUCUUCAGAA GGA	575
LPA-4188	UUCUGAAGAAGCACCAACUAA	176	GUUUUUAGUUGGUGCUUCUUCAGA	576

[0298]

	AAAC		AGG	
LPA-4189	UCUGAAGAAGCACCAACUGAA AACA	177	UGUUUUUCAGUUGGUGCUUCUUCAG AAG	577
LPA-4190	CUGAAGAAGCACCAACUGAAA ACAG	178	CUGUUUUUCAGUUGGUGCUUCUUC GAA	578
LPA-4191	UGAAGAAGCACCAACUGAAAA CAGC	179	GCUGUUUUUCAGUUGGUGCUUCUUC AGA	579
LPA-4192	GAAGAAGCACCAACUGAAAA AGCA	180	UGCUGUUUUUCAGUUGGUGCUUCU CAG	580
LPA-4193	AAGAAGCACCAACUGAAAA GCAC	181	GUGCUUUUUUCAGUUGGUGCUUCU UCA	581
LPA-4194	AGAAGCACCAACUGAAAA CACT	182	AGUGCUGUUUUUCAGUUGGUGCUUC UUC	582
LPA-4195	GAAGCACCAACUGAAAA ACTG	183	CAGUGUUGUUUCAGUUGGUGCUUC CUU	583
LPA-4196	AAGCACCAACUGAAAA CUGG	184	CCAGUUCUGUUUUUCAGUUGGUGCU UCU	584
LPA-4239	AGGUGAUGGACAGAUUAG AGGC	185	GCCUCUAUAACUCUGUCCAUACACC UCG	585
LPA-4269	CUCCACCACUAUCACAGGAAG AACA	186	UGUUCUCCUGUGAUAGUGGUGGA GAG	586
LPA-4270	UCCACCACUAUCACAGGA ACAT	187	AUGUUUUUCCUGUGAUAGUGGUGG AGA	587
LPA-4271	CCACCACUAUCACAGGAAGAA CATG	188	CAUGUUCUCCUGUGAUAGUGGUG GAG	588
LPA-4272	CACCACUAUCACAGGAAGAAC AUGT	189	ACAUGUUCUCCUGUGAUAGUGGU GGA	589
LPA-4273	ACCACUAUCACAGGAAGAAAA UGTC	190	GACAUUUUCUCCUGUGAUAGUGG UGG	590
LPA-4274	CCACUAUCACAGGAAGAAU GUCA	191	UGACAUGUUCUCCUGUGAUAGUG SUG	591
LPA-4275	CACUAUCACAGGAAGAAU UCAG	192	CUGACUUGUUCUCCUGUGAUAGU GGU	592
LPA-4276	ACUAUCACAGGAAGAAU CAGT	193	ACUGAUUGUUCUCCUGUGAUAG UGG	593
LPA-4277	CUAUCACAGGAAGAAU AGTC	194	GACUGUCAUGUUCUCCUGUGAU GUG	594
LPA-4278	UAUCACAGGAAGAAU GUCT	195	AGACUUAUGUUCUCCUGUGAU AGU	595
LPA-4279	AUCACAGGAAGAAU UCTT	196	AAGACUGACAUGUUCUCCUGUGA UAG	596
LPA-4280	UCACAGGAAGAAU CUTG	197	CAAGAUUGACAUGUUCUCCUGUG AUA	597
LPA-4281	CACAGGAAGAAU UUGG	198	CCAAGUCUGACAUGUUCUCCUGU GAU	598
LPA-4282	ACAGGAAGAAU UGGT	199	ACCAAUACUGACAUGUUCUCCUG UGA	599
LPA-4285	GGAAGAAU UCGT	200	ACGACUAAGACUGACAUGUUCUUC CUG	600
LPA-4286	GAAGAAU CGTC	201	GACGAUCAAGACUGACAUGUUCU CCU	601

[0299]



LPA-4287	AAGAACAUGUCAGUCUUGGAC GUCT	202	AGACGUGCCAAGACUGACAUGUUCU UCC	602
LPA-4288	AGAACAUGUCAGUCUUGGUAG UCTA	203	UAGACUACCAAGACUGACAUGUUC UUC	603
LPA-4325	GGCAUCGGAGGAUCCCAUUAU ACTA	204	UAGUAUAAUGGGAUCCUCCGAUGC CAA	604
LPA-4346	ACUAUCCAAAUGCUGGCCUAA CCAG	205	CUGGUUAGGCCAGCAUUGGAUAG UAU	605
LPA-4517	GCACAGAGGCUCUUCUGAAC AAGC	206	GUUGUUCAGAAGGAGCCUCUGUG CUU	606
LPA-4527	UCCUUCUGAACCAAGCACCAC UGAG	207	CUCAGUUGGUGCUUGUUCAGAAG AGC	607
LPA-4528	CCUUCUGAACCAAGCACCACAU GAGA	208	UCUCAUGUGGUGCUUGUUCAGAAG GAG	608
LPA-4529	CUUCUGAACCAAGCACCACCAG AGAA	209	UUCUCUGGUGGUGCUUGUUCAGAA GGA	609
LPA-4530	UUCUGAACCAAGCACCACCUA GAAA	210	UUUCUUAGGUGGUGCUUGUUCAGA AGG	610
LPA-4531	UCUGAACCAAGCACCACCUGAG AAAA	211	UUUUCUCAGGUGGUGCUUGUUCAG AAG	611
LPA-4532	CUGAACCAAGCACCACCUGAAA AAAG	212	CUUUUUUCAGGUGGUGCUUGUUC GAA	612
LPA-4533	UGAACCAAGCACCACCUGAGAA AAGC	213	GUUUUUUCAGGUGGUGCUUGUUC AGA	613
LPA-4534	GAACCAAGCACCACCUGAGAAA AGCC	214	GGCUUUUUCAGGUGGUGCUUGUU CAG	614
LPA-4535	AACCAAGCACCACCUGAGAAA GCCC	215	GGGCUUUUUCAGGUGGUGCUUGU UCA	615
LPA-4537	CAAGCACCACCUGAGAAAAAC CCTG	216	CAGGGUUUUUUCAGGUGGUGCUU GUU	616
LPA-4538	AAGCACCACCUGAGAAAAGAC CUGT	217	ACAGGUCUUUUUCAGGUGGUGCU UGU	617
LPA-4539	AGCACCACCUGAGAAAAGCAC UGTG	218	CACAGUGCUUUUUCAGGUGGUGC UUG	618
LPA-4547	CUGAGAAAAGCCUUGUGGUAC AGGA	219	UCCUGUACCACAGGGCUUUUCUCA GGU	619
LPA-4556	GCCUUGUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	220	UGGUAUCAAUCCUGGACCACAGGG CUU	620
LPA-4559	CUGUGGUCCAGGAUUGCUAAC AUGG	221	CCAUGUUAGCAAUCCUGGACCACA GGG	621
LPA-4611	CUCCACCACUGUCACAGGAAG GACC	222	GGUCCUCCUGUGACAGUGGUGGA GGA	622
LPA-4612	UCCACCACUGUCACAGGAAG ACCT	223	AGGUCUUUCCUGUGACAGUGGUGG AGG	623
LPA-4642	UCUUGGUCAUCUAUGAUACAA CACT	224	AGUGUUGUAUCAUAGAUGACCAAG AUU	624
LPA-4643	CUUGGUCAUCUAUGAUACCAC ACTG	225	CAGUGUGGUUAUCAUAGAUGACCA GAU	625
LPA-4644	UUGGUCAUCUAUGAUACCAA CUGG	226	CCAGUUUGGUUAUCAUAGAUGACCA AGA	626
LPA-4645	UGGUCAUCUAUGAUACCACAC	227	GCCAGUGUGGUUAUCAUAGAUGACC	627

[0300]



	UGGC		AAG	
LPA-4646	GGUCAUCUAUGAUACCACAAU GGCA	228	UGCCAUUGUGGUAUCAUAGAUGAC CAA	628
LPA-4647	GUCAUCUAUGAUACCACACAG GCAT	229	AUGCCUGUGUGGUAUCAUAGAUGA CCA	629
LPA-4648	UCAUCUAUGAUACCACACUAG CATC	230	GAUGCUAGUGUGGUAUCAUAGAUG ACC	630
LPA-4649	CAUCUAUGAUACCACACUGAC AUCA	231	UGAUGUCAGUGUGGUAUCAUAGA GAC	631
LPA-4650	AUCUAUGAUACCACACUGGAA UCAG	232	CUGAUUCCAGUGUGGUAUCAUAGA UGA	632
LPA-4651	UCUAUGAUACCACACUGGCAU CAGA	233	UCUGAUGCCAGUGUGGUAUCAUAG AUG	633
LPA-4652	CUAUGAUACCACACUGGCAAC AGAG	234	CUCUGUUGCCAGUGUGGUAUCAU GAU	634
LPA-4655	UGAUACCACACUGGCAUCAA GGAC	235	GUCCUUUGAUGCCAGUGUGGUAUC AUA	635
LPA-4657	AUACCACACUGGCAUCAGAAG ACCC	236	GGGUCUUCUGAUGCCAGUGUGGUA UCA	636
LPA-4673	AGAGGACCCAGAAAACUAA CAAA	237	UUUGGUUAGUUUUCUGGGGUCCUC UGA	637
LPA-4674	GAGGACCCAGAAAACUACAC AAAT	238	AUUUGUGUAGUUUUCUGGGGUCCU CUG	638
LPA-4712	AGAACUACUGCAGGAUCCAG AUTC	239	GAAUCUGGAUUCUGCAGUAGUUC UCG	639
LPA-4715	ACUACUGCAGGAUCCAGAAU CUGG	240	CCAGAUUCUGGAUUCUGCAGUAG UUC	640
LPA-4717	UACUGCAGGAUCCAGAUUUAU GGGA	241	UCCCAUAAUCUGGAUUCUGCAGU AGU	641
LPA-4718	ACUGCAGGAUCCAGAUUCAG GGAA	242	UUCUUGAAUCUGGAUUCUGCAG UAG	642
LPA-4719	CUGCAGGAUCCAGAUUCUAG GAAA	243	UUUCCUAGAAUCUGGAUUCUGCA GUA	643
LPA-4720	UGCAGGAUCCAGAUUCUGAG AAAC	244	GUUUCUCAGAAUCUGGAUUCUGC AGU	644
LPA-4721	GCAGGAUCCAGAUUCUGGAA AACA	245	UGUUUUCCAGAAUCUGGAUUCUG CAG	645
LPA-4724	GGAAUCCAGAUUCUGGGAAC AACC	246	GGUUGUUUCCAGAAUCUGGAUUC CUG	646
LPA-4738	GGGAAACAACCCUGGUGUUA ACAA	247	UUGUGUAACACCAGGGUUGUUUC CAG	647
LPA-4739	GGAAACAACCCUGGUGUAAA CAAC	248	GUUGUUUAACACCAGGGUUGUUUC CCA	648
LPA-4771	UGUGUGAGGUGGGAGUACUAC AATC	249	GAUUGUAGUACUCCACCUCACAC ACG	649
LPA-4772	GUGUGAGGUGGGAGUACUGAA AUCT	250	AGAUUUCAGUACUCCACCUCACA CAC	650
LPA-4774	GUGAGGUGGGAGUACUGCAU CUGA	251	UCAGAUUGCAGUACUCCACCUCAC CAC	651
LPA-4775	UGAGGUGGGAGUACUGCAAAC UGAC	252	GUCAGUUUGCAGUACUCCACCUC ACA	652

[0301]

LPA-4795	CUGACACAAUGCUCAGAAAAA GAAT	253	AUUCUUUUUCUGAGCAUUGUGUCA GAU	653
LPA-4796	UGACACAAUGCUCAGAAACAG AATC	254	GAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUGUC AGA	654
LPA-4797	GACACAAUGCUCAGAAACAAA AUCA	255	UGAUUUUGUUUCUGAGCAUUGUGU CAG	655
LPA-4798	ACACAAUGCUCAGAAACAGAA UCAG	256	CUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUG UCA	656
LPA-4799	CACAAUGCUCAGAAACAGAAU CAGG	257	CCUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUGU GUC	657
LPA-4800	ACAAUGCUCAGAAACAGAAAC AGGT	258	ACCUGUUUCUGUUUCUGAGCAUUG UGU	658
LPA-4801	CAAUGCUCAGAAACAGAAUAA GGTG	259	CACCUUAUUCUGUUUCUGAGCAU GUG	659
LPA-4802	AAUGCUCAGAAACAGAAUCAG GUGT	260	ACACCUGAUUCUGUUUCUGAGCAU UGU	660
LPA-4803	AUGCUCAGAAACAGAAUCAAG UGTC	261	GACACUUGAUUCUGUUUCUGAGCA UUG	661
LPA-4804	UGCUCAGAAACAGAAUCAGAU GUCC	262	GGACAUCUGAUUCUGUUUCUGAGC AUU	662
LPA-4806	CUCAGAAACAGAAUCAGGUAU CCTA	263	UAGGAUACCUGAUUCUGUUUCUGA GCA	663
LPA-4808	CAGAAACAGAAUCAGGUGUAC UAGA	264	UCUAGUACACCUGAUUCUGUUUCU GAG	664
LPA-4809	AGAAACAGAAUCAGGUGUCAU AGAG	265	CUCUAUGACACCUGAUUCUGUUUC UGA	665
LPA-4810	GAAACAGAAUCAGGUGUCCAA GAGA	266	UCUCUUGGACACCUGAUUCUGUUU CUG	666
LPA-4811	AAACAGAAUCAGGUGUCCUAG AGAC	267	GUCUCUAGGACACCUGAUUCUGUU UCU	667
LPA-4812	AACAGAAUCAGGUGUCCUAAA GACT	268	AGUCUUUAGGACACCUGAUUCUGU UUC	668
LPA-4814	CAGAAUCAGGUGUCCUAGAAA CUGC	269	GGAGUUUCUAGGACACCUGAUUCU GUU	669
LPA-4816	GAAUCAGGUGUCCUAGAGAAU CCCA	270	UGGGAUUCUCUAGGACACCUGAUU CUG	670
LPA-4818	AUCAGGUGUCCUAGAGACUAC CACT	271	AGUGGUAGUCUCUAGGACACCUGA UUC	671
LPA-4822	GGUGUCCUAGAGACUCCCAAU GUTG	272	CAACAUUGGGAGUCUCUAGGACAC CUG	672
LPA-4827	CCUAGAGACUCCACUGUUUAU UCCA	273	UGGAAUAACAGUGGGAGUCUCUAG GAC	673
LPA-4828	CUAGAGACUCCACUGUUGAU CCAG	274	CUGGAUCAACAGUGGGAGUCUCUA GGA	674
LPA-4829	UAGAGACUCCACUGUUGUAC CAGT	275	ACUGGUACAACAGUGGGAGUCUCU AGG	675
LPA-4830	AGAGACUCCACUGUUGUUAU AGTT	276	AACUGUAACAACAGUGGGAGUCUC UAG	676
LPA-4831	GAGACUCCACUGUUGUCAA GUTC	277	GAACUUGAACAACAGUGGGAGUCU CUA	677
LPA-4832	AGACUCCACUGUUGUCCAG	278	GGACUGGAACAACAGUGGGAGUC	678

[0302]

	UCCC		UCU	
LPA-4867	GCUCAUUCUGAAGCAGCACAA ACTG	279	CAGUUUGUGCUGCUUCAGAAUGAG CCU	679
LPA-4868	CUCAUUCUGAAGCAGCACCAA CUGA	280	UCAGUUGGUGCUGCUUCAGAAUGA GCC	680
LPA-4869	UCAUUCUGAAGCAGCACCAAC UGAG	281	CUCAGUUGGUGCUGCUUCAGAAUG AGC	681
LPA-4870	CAUUCUGAAGCAGCACCAAAU GAGC	282	GCUCAUUCUGGUGCUGCUUCAGAAU GAG	682
LPA-4871	AUUCUGAAGCAGCACCAACAG AGCA	283	UGCUCUGUUGGUGCUGCUUCAGAA UGA	683
LPA-4872	UUCUGAAGCAGCACCAACUAA GCAA	284	UUGCUUAGUUGGUGCUGCUUCAGA AUG	684
LPA-4873	UCUGAAGCAGCACCAACUGAG CAAA	285	UUUGCUCAGUUGGUGCUGCUUCAG AAU	685
LPA-4874	CUGAAGCAGCACCAACUGAAC AAAC	286	GUUUGUUCAGUUGGUGCUGCUUCA GAA	686
LPA-4875	UGAAGCAGCACCAACUGAGAA AACC	287	GGUUUUCUCAGUUGGUGCUGCUUC AGA	687
LPA-4876	GAAGCAGCACCAACUGAGCAA ACCC	288	GGGUUUGCUCAGUUGGUGCUGCUU CAG	688
LPA-4877	AAGCAGCACCAACUGAGCAAA CCCC	289	GGGGUUUGCUCAGUUGGUGCUGCU UCA	689
LPA-4912	CAGUGCUAACCAUGGUAUGAC CAGA	290	UCUGGUCAUUAACCAUGGUAGCACU GCC	690
LPA-4913	AGUGCUACCAUGGUAAUGGAC AGAG	291	CUCUGUCCAUAACCAUGGUAGCAC UGC	691
LPA-4948	ACAUUCUCCACCACUGUCAA GGAA	292	UUCUUUGACAGUGGUGGAGAAUG UGC	692
LPA-4959	CACUGUCACAGGAAGGACAAG UCAA	293	UUGACUUGUCCUCCUGUGACAGU GGU	693
LPA-4960	ACUGUCACAGGAAGGACAUAU CAAT	294	AUUGAUUAGUCCUCCUGUGACAG UGG	694
LPA-4961	CUGUCACAGGAAGGACAUGAC AATC	295	GAUGUCAUGUCCUCCUGUGACA GUG	695
LPA-4962	UGUCACAGGAAGGACAUGUAA AUCT	296	AGAUUUACAUGUCCUCCUGUGAC AGU	696
LPA-4963	GUCACAGGAAGGACAUGUCAA UCTT	297	AAGAUGACAUGUCCUCCUGUGA CAG	697
LPA-4964	UCACAGGAAGGACAUGUCAAU CUTG	298	CAAGAUGACAUGUCCUCCUGUG ACA	698
LPA-4966	ACAGGAAGGACAUGUCAAAU UGGT	299	ACCAAUAUGACAUGUCCUCCUG UGA	699
LPA-4967	CAGGAAGGACAUGUCAAUCAU GGTC	300	GACCAUGAUUGACAUGUCCUCCU GUG	700
LPA-4968	AGGAAGGACAUGUCAAUUCUAG GUCA	301	UGACCUAGAUGACAUGUCCUCC UGU	701
LPA-4969	GGAAGGACAUGUCAAUUCUAG UCAT	302	AUGACUAAGAUGACAUGUCCUCC CUG	702
LPA-4970	GAAGGACAUGUCAAUUCUAGU CATC	303	GAUGAUCAAGAUGACAUGUCCU CCU	703

[0303]

LPA-4971	AAGGACAUGUCAAAUCUUGGAC AUCC	304	GGAUGUCCAAGAUUGACAUGUCCU UCC	704
LPA-4972	AGGACAUGUCAAAUCUUGGUAA UCCA	305	UGGAUUACCAAGAUUGACAUGUCC UUC	705
LPA-4973	GGACAUGUCAAAUCUUGGUCAU CCAT	306	AUGGAUGACCAAGAUUGACAUGUC CUU	706
LPA-4974	GACAUGUCAAAUCUUGGUCAAC CATG	307	CAUGGUUGACCAAGAUUGACAUGU CCU	707
LPA-4975	ACAUGUCAAAUCUUGGUCAUAC AUGA	308	UCAUGUAUGACCAAGAUUGACAUG UCC	708
LPA-4976	CAUGUCAAAUCUUGGUCAUCAA UGAC	309	GUCAUUGAUGACCAAGAUUGACAU GUC	709
LPA-4977	AUGUCAAAUCUUGGUCAUCCAU GACA	310	UGUCAUGGAUGACCAAGAUUGACA UGU	710
LPA-4978	UGUCAAAUCUUGGUCAUCCAAG ACAC	311	GUGUCUUGGAUGACCAAGAUUGAC AUG	711
LPA-4979	GUCAAAUCUUGGUCAUCCAUA CACC	312	GGUGUUAUGGAUGACCAAGAUUGA CAU	712
LPA-4980	UCAAAUCUUGGUCAUCCAUGAC ACCA	313	UGGUGUCAUGGAUGACCAAGAUUG ACA	713
LPA-4981	CAAUCUUGGUCAUCCAUGAAA CCAC	314	GUGGUUUC AUGGAUGACCAAGAU GAC	714
LPA-4982	AAUCUUGGUCAUCCAUGACAC CACA	315	UGUGGUGUCAUGGAUGACCAAGAU UGA	715
LPA-4983	AUCUUGGUCAUCCAUGACAAC ACAC	316	GUGUGUUGUCAUGGAUGACCAAGA UUG	716
LPA-5048	UGACAAUGAACUACUGCAGAA AUCC	317	GGAUUUCUGCAGUAGUUCAUUGUC AGG	717
LPA-5049	GACAAUGAACUACUGCAGGAA UCCA	318	UGGAUUCUGCAGUAGUUCAUUGU CAG	718
LPA-5050	ACAAUGAACUACUGCAGGAU CCAG	319	CUGGAUUCUGCAGUAGUUCAUUG UCA	719
LPA-5051	CAAUGAACUACUGCAGGAAAC CAGA	320	UCUGGUUUCUGCAGUAGUUCAU GUC	720
LPA-5052	AAUGAACUACUGCAGGAUAC AGAT	321	AUCUGUAUUCUGCAGUAGUUCAU UGU	721
LPA-5053	AUGAACUACUGCAGGAUCAA GATG	322	CAUCUUGAUUUCUGCAGUAGUUCA UUG	722
LPA-5054	UGAACUACUGCAGGAUCCAG AUGC	323	GCAUCUGGAUUCUGCAGUAGUUC AUU	723
LPA-5058	CUACUGCAGGAUCCAGAUAC CGAT	324	AUCGGUAUCUGGAUUCUGCAGUA GUU	724
LPA-5084	CAGGCCCCUUGGUGUUUACAA UGGA	325	UCCAUGUAAAACACCAAGGGCCU GUA	725
LPA-5090	CUUGGUGUUUACCAUGGAAC CCAG	326	CUGGGUUC CAUGGUAAAACACCAA GGG	726
LPA-5091	UUGGUGUUUACCAUGGACAC CAGC	327	GCUGGUGUCCAUGGUAAAACACCA AGG	727
LPA-5092	UGGUGUUUACCAUGGACCAC AGCA	328	UGCUGUGGUCCAUGGUAAAACACC AAG	728
LPA-5093	GGUGUUUACCAUGGACCCAA	329	AUGCUUGGGUCCAUGGUAAAACAC	729

[0304]



	GCAT		CAA	
LPA-5094	GUGUUUUACCAUGGACCCAG CATC	330	GAUGCUGGGGUCCAUGGUAAAACA CCA	730
LPA-5096	GUUUUACCAUGGACCCAGAA UCAG	331	CUGAUUCUGGGGUCCAUGGUAAA CAC	731
LPA-5124	GGAGUACUGCAACCUGACGAG AUGC	332	GCAUCUCGUCAGGUUGCAGUACUC CCA	732
LPA-5125	GAGUACUGCAACCUGACGCAA UGCT	333	AGCAUUGCGUCAGGUUGCAGUACU CCC	733
LPA-5127	GUACUGCAACCUGACGCGAAG CUCA	334	UGAGCUUCGCGUCAGGUUGCAGUA CUC	734
LPA-5128	UACUGCAACCUGACGCGAUAC UCAG	335	CUGAGUAUCGCGUCAGGUUGCAGU ACU	735
LPA-5131	UGCAACCUGACGCGAUGCUAA GACA	336	UGUCUUAGCAUCGCGUCAGGUUGC AGU	736
LPA-5136	CCUGACGCGAUGCUCAGACAC AGAA	337	UUCUGUGUCUGAGCAUCGCGUCAG GUU	737
LPA-5137	CUGACGCGAUGCUCAGACAAA GAAG	338	CUUCUUUGUCUGAGCAUCGCGUCA GGU	738
LPA-5144	GAUGCUCAGACACAGAAGGAA CUGT	339	ACAGUUCUUCUGUGUCUGAGCAU CGC	739
LPA-5145	AUGCUCAGACACAGAAGGGAC UGTG	340	CACAGUCCUUCUGUGUCUGAGCA UCG	740
LPA-5151	AGACACAGAAGGGACUGUGAU CGCT	341	AGCGAUCACAGUCCUUCUGUGUC UGA	741
LPA-5467	GCAUCCUCUUAUUUGAUUAU GGGA	342	UCCCAUAAUCAAUGAAGAGGAUG CAC	742
LPA-5468	CAUCCUCUUAUUUGAUUGAG GGAA	343	UUCUCCUAAUCAAUGAAGAGGAU GCA	743
LPA-5469	AUCCUCUUAUUUGAUUGUAG GAAG	344	CUUCCUACAAUCAAUGAAGAGGA UGC	744
LPA-5470	UCCUCUUAUUUGAUUGUGAG AAGC	345	GCUUCUCACAAUCAAUGAAGAGG AUG	745
LPA-5471	CCUCUUAUUUGAUUGUGGAA AGCC	346	GGCUUCCACAAUCAAUGAAGAG GAU	746
LPA-5474	CUUCAUUUGAUUGUGGGAAC CUCA	347	UGAGGUUCCACAAUCAAUGAA GAG	747
LPA-5475	UUCAUUUGAUUGUGGGAAGAC UCAA	348	UUGAGUCUCCACAAUCAAUGA AGA	748
LPA-5476	UCAUUUGAUUGUGGGAAGCAU CAAG	349	CUUGAUGCUCUCCACAAUCAAUG AAG	749
LPA-5477	CAUUUGAUUGUGGGAAGCCAC AAGT	350	ACUUGUGGCUUCCACAAUCAAU GAA	750
LPA-5478	AUUUGAUUGUGGGAAGCCUAA AGTG	351	CACUUUAGGCUUCCACAAUCAA UGA	751
LPA-5486	GUGGGAAGCCUCAAGUGGAAC CGAA	352	UUCGGUCCACUUGAGGCUUCCCA CAA	752
LPA-5509	AAGAAAUGUCCUGGAAGCAAU GUAG	353	CUACAUUGCUCUCCAGGACAUUUCU UCG	753
LPA-5510	AGAAAUGUCCUGGAAGCAUAG UAGG	354	CCUACUAUGCUCUCCAGGACAUUUC UUC	754

[0305]

LPA-5511	GAAUGUCCUGGAAGCAUUAU AGGG	355	CCCUAUAUGCUUCCAGGACAUUU UUU	755
LPA-5513	AAUGUCCUGGAAGCAUUGUAG GGGG	356	CCCCCUACAAGCUUCCAGGACAU UUC	756
LPA-5514	AUGUCCUGGAAGCAUUGUAAG GGGG	357	CCCCCUUACAAGCUUCCAGGACA UUU	757
LPA-5581	AGAACAAGGUUUGGAAAGCAC UUCT	358	AGAAGUGCUUUCCAAACCUUGUUC UGA	758
LPA-5582	GAACAAGGUUUGGAAAGCAAU UCTG	359	CAGAAUUGCUUCCAAACCUUGU UG	759
LPA-5583	AACAAGGUUUGGAAAGCACAU CUGT	360	ACAGAUGUGCUUCCAAACCUUGU UCU	760
LPA-5584	ACAAGGUUUGGAAAGCACUAC UGTG	361	CACAGUAGUGCUUCCAAACCUUG UUC	761
LPA-5585	CAAGSUUUGGAAAGCACUUAU GUGG	362	CCACAUAAGUGCUUCCAAACCU GUU	762
LPA-5586	AAGGUUUGGAAAGCACUUCAG UGGA	363	UCCACUGAAGUGCUUCCAAACCU UGU	763
LPA-5587	AGGUUUGGAAAGCACUUCUAU GGAG	364	CUCCAUAAGAAGUGCUUCCAAACC UUG	764
LPA-5592	UGGAAAGCACUUCUGUGGAAG CACC	365	GGUGCUUCCACAGAAGUGCUUCC AAA	765
LPA-5606	GUGGAGGCACCUUAAUAUCAC CAGA	366	UCUGGUGAUUAUAGGUGCCUCCA CAG	766
LPA-5616	CUUAAUAUCCCCAGAGUGGAU GCTG	367	CAGCAUCCACUCUGGGGAUAUUA GGU	767
LPA-5618	UAAUAUCCCCAGAGUGGGUAC UGAC	368	GUCAGUACCCACUCUGGGGAUAU AAG	768
LPA-5628	AGAGUGGGUGCUGACUGCUAC UCAC	369	GUGAGUAGCAGUCAGCACCACUC UGG	769
LPA-5685	CAAGSUCAUCCUGGGUGCAAA CCAA	370	UUGGUUUGCACCAGGAUGACCUU GUA	770
LPA-5694	CCUGGGUGCACACCAAGAAAU GAAC	371	GUUCAUUCUUGGUGGCACCCAG GAU	771
LPA-5699	GUGCACACCAAGAGUGAAAC UCCA	372	UCGAGUUUCACUUCUUGGUGUGCA CCC	772
LPA-5775	AGCAGAUUUGCCUUGCUAAA GCTA	373	UAGCUUUAGCAAGGCAAUAUCUGC UUG	773
LPA-5776	GCAGAUUUGCCUUGCUAAAG CUAA	374	UUAGCUUUAGCAAGGCAAUAUCUG CUU	774
LPA-5777	CAGAUUUGCCUUGCUAAAAC UAAG	375	CUUAGUUUUAGCAAGGCAAUAUCU GCU	775
LPA-5778	AGAUUUGCCUUGCUAAAGAU AAGC	376	GCUUAUCUUUAGCAAGGCAAUAUC UGC	776
LPA-5779	GAUAUUGCCUUGCUAAAGCAA AGCA	377	UGCUUUGCUUUAGCAAGGCAAUAU CUG	777
LPA-5780	AUAUUGCCUUGCUAAAGCUAA GCAG	378	CUGCUUAGCUUUAGCAAGGCAAUA UCU	778
LPA-5781	UAUUGCCUUGCUAAAGCUAAG CAGG	379	CCUGCUUAGCUUUAGCAAGGCAAU AUC	779
LPA-5813	UCAUCACUGACAAAGUAUAC	380	GCUGGUAUUACUUUGUCAGUGAUG	780

[0306]

	CAGC		ACG	
LPA-5873	GGACUGAAUGUUACAUCACAG GCTG	381	CAGCCUGUGAUGUAACAUCAGUC CUG	781
LPA-5874	GACUGAAUGUUACAUCACUAG CUGG	382	CCAGCUAGUGAUGUAACAUCAGU CCU	782
LPA-5875	ACUGAAUGUUACAUCACUGAC UGGG	383	CCCAGUCAGUGAUGUAACAUCAG UCC	783
LPA-5876	CUGAAUGUUACAUCACUGGAU GGGG	384	CCCCAUCCAGUGAUGUAACAUC GUC	784
LPA-5877	UGAAUGUUACAUCACUGGCAG GGGA	385	UCCCCUGCCAGUGAUGUAACAUC AGU	785
LPA-5879	AAUGUUACAUCACUGGCUGAG GAGA	386	UCUCCUCAGCCAGUGAUGUAACAU UCA	786
LPA-5902	GAAACCCAAAGGUACCUUUGAG ACTG	387	CAGUCUCAAGGUACCUUGGGUUU CUC	787
LPA-0190-M1	UCCACCACUGUCACAGGAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	388	UUUCCUGUGACAGUGGUGGAGG	788
LPA-0501-M1	UGGUAAUGGACAGAGUUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	389	UAUAACUCUGUCCAUUACCAGG	789
LPA-3100-M1	UACUGCAACCCUGACACGAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	390	UAUCGUGUCAGGUUGCAGUAGG	790
LPA-3286-M1	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAG CAGCCGAAAGGCUGC	391	UACCAAGCUUGGCAAGUUCUGG	791
LPA-3288-M1	AACUUGCCAAGCUUGGUCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	392	UUGACCAAGCUUGGCAAGUUGG	792
LPA-3291-M1	UUGCCAAGCUUGGUCAUCUAG CAGCCGAAAGGCUGC	393	UAGAUGACCAAGCUUGGCAAGG	793
LPA-3584-M1	AUGGACAGAGUUUUCGAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	394	UCCUCGAUAACUCUGUCCAUGG	794
LPA-3585-M1	UGGACAGAGUUUUCGAGGCAG CAGCCGAAAGGCUGC	395	UGCCUCGAUAACUCUGUCCAGG	795
LPA-4645-M1	UGGUCAUCUAUGAUACCACAG CAGCCGAAAGGCUGC	396	UGUGGUUAUCAUAGAUGACCAGG	796
LPA-4717-M1	UACUGCAGGAUUCAGAUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	397	UAAUCUGGAUUCUGCAGUAGG	797
LPA-5510-M1	AGAAAUGUCCUGGAAGCAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	398	UAUGCUUCCAGGACAUUUCUGG	798
LPA-3750-M1	GACAACAGAAUUAUCCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	399	UUGGAUAAUAUUCUGUUGUCGG	799
LPA-2900-M2	AUGGACAGAGUUUACAAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	400	UCCUUGAUAAACUCUGUCCAUGG	800
LPA-3675-M2	GACAACAGAAUUAUCCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	401	UUGGAUAAUAUUCUGUUGUCGG	801
LPA-2900-M3	AUGGACAGAGUUUACAAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	402	UCCUUGAUAAACUCUGUCCAUGG	802
LPA-3675-M3	GACAACAGAAUUAUCCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	403	UUGGAUAAUAUUCUGUUGUCGG	803

[0307]



인간 (Hs): NM_005577.3 (서열번호 1)					
CTGGGATTGG	GACACACTTT	CTGGGCACTG	CTGGCCAGTC	CCAAAATGGA	ACATAAGGAA
GTGGTTCTTC	TACTTCTTTT	ATTTCTGAAA	TCAGCAGCAC	CTGAGCAAAG	CCATGTGGTC
CAGGATTGCT	ACCATGGTGA	TGGACAGAGT	TATCGAGGCA	CGTACTCCAC	CACTGTCCACA
GGAAAGGACCT	GCCAAAGCTTG	GTCACTCTATG	ACACCCACATC	AACATAATAG	GACCAACAGAA
AACACCCCAA	ATGCTGGGCTT	GATCATGAAC	TACTGCAAGG	ATCCAGATGC	TGTGGCAGCT
CCTTATTGTT	ATACGAGGGA	TCCCGGTGTC	AGGTGGGAGT	ACTGCAACCT	GACGCAATGC
TCAGACGCAG	AAGGGACTGC	CGTCGCGCCT	CCGACTGTTA	CCCCGGTTCC	AAGCCTAGAG
GCTCCTTCOG	AACAAAGCAC	GACTGAGCAA	AGGCCTGGGG	TGCAGGAGTG	CTACCATGGT
AATGGACAGA	GTTATCGAGG	CACATACTCC	ACCACTGTCA	CAGGAAGAAC	CTGCCAAGCT
TGGTCATCTA	TGACACCACA	CTCGCATAGT	CGGACCCACG	AATACTACCC	AAATGCTGGC
TTGATCATGA	ACTACTGCAG	GAATCCAGAT	GCTGTGGCAG	CTCCTTATTG	TTATACGAGG
GATCCCGGTG	TCAGGTGGGA	GTACTGCAAC	CTGACGCAAT	GCTCAGACGC	AGAAGGGACT
GCCGTCGCGC	CTCCGAAGCT	TACCCCGGTT	CCAAAGCCTAG	AGGCTCCTTC	CGAACAAGCA
CCGACTGAGC	AAAGGCCCTGG	GGTGCAAGGAG	TGCTACCATG	GTAAATGGACA	GAGTTATCGA
GGCACATACT	CCACCACCTGT	CACAGGAAGA	ACCTGCCAAG	CTTGGTCATC	TATGACACCA
CACTCGCATA	GTCCGACCCG	AGAATACTAC	CCAAATGCTG	GCTTGATCAT	GAACCTACTGC
AGGAATCCAG	ATGCTGTGGC	AGCTCCTTAT	TGTTATACGA	GGGATCCCGG	TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACGCA	ATGCTCAGAC	GCAGAAGGGA	CTGCCGTCGC	GCCTCCGACT
GTTACCCCGG	TTCCAAAGCT	AGAGGCTCCT	TCCGAACAAG	CACCGACTGA	GCAGAGGCGT
GGGGTGACAG	AGTGCTACCA	CGGTAATGGA	CAGAGTTATC	GAGGCACATA	CTCCACCACT
GTCACTGGAA	GAACCTGCCA	AGCTTGGTCA	TCTATGACAC	CACACTCGCA	TAGTCCGACC
CCAGAATACT	ACCCAAATGC	TGGCTTGATC	ATGAAGTACT	GCAGGAATCC	AGATGCTGTG
GCAGTCTCCT	ATTGTTATAC	GAGGGATCCC	GGTGTCAAGT	GGGAGTACTG	CAACCTGACG
CAATGCTCAG	ACGCAGAAGG	GACTGCCGTC	GCGCCTCCGA	CTGTTACCCC	GGTTCCAAAGC
CTAGAGGCTC	CTTCCGAACA	AGCAACGACT	GAGCAAAAGC	CTGGGGTGCA	GGAGTGCTAC
CATGGTAATG	GACAGAGTTA	TCGAGGCACA	TACTCCACCA	CTGTCACAGG	AAGAACCTGC
CAAGCTTGGT	CATCTATGAC	ACCACACTCG	CATAGTCGGA	CCCCAGAATA	CTACCCAAAT
GCTGGCTTGA	TCATGAACCTA	CTGCAAGGAA	CCAGATGCTG	TGGCAGCTCC	TTATTGTTAT
ACGAGGGATC	CCGGTGTGAG	GTGGGAGTAC	TGCAACCTGA	CGCAATGCTC	AGACGCAGAA
GGGACTGCGC	TGCGCCCTCC	GACTGTTACC	CCGGTTCCAA	GCCTAGAGGC	TCCTTCCGAA
CAAGCACCGA	CTGAGCAAAG	GCCTGGGGTG	CAGGAGTGCT	ACCATGGTAA	TGGACAGAGT
TATCGAGGCA	CATCTCCAC	CACCTGTACA	GGAAAGACCT	GCCAAGCTTG	GTCACTATATG
ACACCACACT	CGCATAGTGC	GACCCCGAG	TACTACCCAA	ATGCTGGCTT	GATCATGAAC
TACTGCAGGA	ATCCGAATGC	TGTGGCAGCT	CCTTATTGTT	ATACGAGGGA	TCCCGGTGTC
AGGTGGGAGT	ACTGCAACCT	GACGCAATGC	TCAGACGCAG	AAGGGACTGC	CGTCGCGCCT
CCGACTGTTA	CCCCGGTTCC	AAGCCTAGAG	GCTCCTTCCG	AACAAGCACC	GACTGAGCAA
AGGCCTGGGG	TGCAGGAGTG	CTACCATGGT	AATGGACAGA	GTTATCGAGG	CACATACTCC
ACCACTGTCA	CAGGAAGAAC	CTGCCAAGCT	TGGTCATCTA	TGACACCACA	CTCGCATAGT
CGGACCCACG	AATACTACCC	AAATGCTGGC	TTGATCATGA	ACTACTGCAG	GAATCCAGAT
GCTGTGGCAG	CTCCTTATTG	TTATACGAGG	GATCCCGGTG	TCAGGTGGGA	GTACTGCAAC
CTGACGCAAT	GCTCAGACGC	AGAAGGGACT	GCCGTGCGCG	CTCCGACTGT	TACCCCGGTT
CCAAGCCTAG	AGGCTCCTTC	CGAACAAGCA	CCGACTGAGC	AGAGGCCTGG	GGTGCAAGGAG
TGCTACCAAG	GTAAATGGACA	GAGTTATCGA	GGCACATACT	CCACCACTGT	CACTGGGAAGA
ACCTGCCAAG	CTTGGTCATC	TATGACACCA	CACCTCGCATA	GTCCGACCCC	AGAATACTAC
CCAAATGCTG	GCTTGATCAT	GAACCTACTG	AGGAATCCAG	ATCCTGTGGC	AGCCCCCTTAT
TGTTATACGA	GGGATCCCGG	TGTCAGGTGG	GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGCTCAGAC
GCAGAAGGGA	CTGCCGTGCG	GCCTCCCACT	ATTACCCCGA	TTCCAAGCCT	AGAGGCTCCT
TCTGAACAA	CACCAACTGA	GCAAAAGGCT	GGGGTGCAAG	AGTGCTACCA	CGGAAATGGA
CAGAGTTATC	AAGGCACATA	CTTCATTACT	GTCAAGGAA	GAACCTGCCA	AGCTTGGTCA
TCTATGACAC	CACACTCGCA	TAGTCGGACC	CCAGCATACT	ACCCAAATGC	TGGCTTGATC
AGAAGTACT	GCCGAAATCC	AGATCCTGTG	GCAGCCCCCT	GGTGTATATC	AACAGATCCC
AGTGTCAAGT	GGGAGTACTG	CAACCTGACA	CGATGCTCAG	ATGCAGAATG	GACTGCCTTC
GTCCCTCCGA	ATGTTATTCT	GGCTCCCAAG	CTAGAGGCTT	TTTTTGAAAC	AGCACTGACT
GAGGAACCC	CCGGGGTACA	GGACTGCTAC	TACCATTATG	GACAGAGTTA	CCGAGGCACA
TACTCCACCA	CTGTCACAGG	AAGAACTTGC	CAAGCTTGGT	CATCTATGAC	ACCACACCAG
CATAGTCGGA	CCCCAGAAAA	CTACCCAAAT	GCTGGCCTGA	CCAGGAACCTA	CTGCAGGAAT
CCAGATGCTG	AGATTCCGCC	TTGGTGTTC	ACCATGGATC	CCAGTGTGAG	GTGGGAGTAC

[0308]



TGCAACCTGA	CACAATGCCT	GSTGACAGAA	TCAAGTGTCC	TTGCAACTCT	CACGGTGGTC
CCAGATCCAA	GCACAGAGGC	TTCTTCTGAA	GAAGCACCAA	CGGAGCAAAG	CCCCGGGGTC
CAGGATTGCT	ACCATTGGTGA	TGGACAGAGT	TATCGAGGCT	CATTCTCTAC	CACTGTCCACA
GGAGGACAT	GTCAGTCTTG	GTCCTCTATG	ACACCACACT	GGCATCAGAG	GACAAACAGAA
TATTATCCAA	ATGGTGGGCT	GACCAGGAAC	TACTGCAGGA	ATCCAGATGC	TGAGATTAGT
CCTTGGTGT	ATACCATGGA	TCCCAGTGTG	AGATGGGAGT	ACTGCAACCT	GACACAATGT
CCAGTGACAG	AATCAAGTGT	CCTTGGGACG	TCCACGGCTG	TTTCTGAACA	AGCACCAACG
GAGCAAAGCC	CCACAGTCCA	GGACTGTACT	CATGGTGATG	GACAGAGTTA	TCGAGGCTCA
TTCTCCACCA	CTGTACACAG	AAGGACATGT	CAGTCTTGGT	CCTCTATGAC	ACCACACTGG
CATCAGAGAA	CCACAGCAAT	CTACCCAAAT	GSTGGCCTGA	CCAGGAACTA	CTGCAGGAAT
CCAGATGCTG	AGATTGCGCC	TTGGTGTAT	ACCATGGATC	CCAGTGTGAG	ATGGGAGTAC
TGCAACCTGA	CGCAATGTCC	AGTGATGGAA	TCAACTCTCC	TCACAACCTC	CACGGTGGTC
CCAGTTCCAA	GCACAGAGCT	TCCTTCTGAA	GAAGCACCAA	CTGAARACAG	CACTGGGGTC
CAGGACTGCT	ACCGAGGTGA	TGGACAGAGT	TATCGAGGCA	CACTCTCCAC	CACTATCACA
GGAGAGAACAT	GTCAGTCTTG	GTCCTCTATG	ACACCACATT	GGCATCGGAG	GATCCCATTAA
TACTATCCAA	ATGCTGGGCT	GACCAGGAAC	TACTGCAGGA	ATCCAGATGC	TGAGATTTCG
CCTTGGTGT	ACACCATGGA	TCCCAGTGTG	AGGTGGGAGT	ACTGCAACCT	GACACGATGT
CCAGTGACAG	AATCGAGTGT	CCTCACAACT	CCCACAGTGG	CCCCGGTTCC	AAGCAGAGAG
GCTCCTTTCTG	AACAAGCAC	ACCTGAGAAA	AGCCTGTGG	TCCAGGATTG	CTACCATGGT
GATGGACGGA	GTTATCGAGG	CATATCTCTC	ACCACTGTCA	CAGGAAGGAC	CTGTCAATCT
TGGTCATCTA	TGATACCCACA	CTGGCATCAG	AGGACCCGAG	AAAACACTCC	AAATGCTGGC
CTGACCCGAG	GAATCCAGAT	TCTGGGAAAC	AACCTCGGTG	TTACACAACC	
GATCCGTGTG	TGAGGTGGGA	GTACTGCAAT	CTGACACAAT	GCTCAGAAAC	AGAATCAGGT
GTCCCTAGAGA	CTCCGCTGTG	TGTTCCAGTT	CCAGCATGG	AGGCTCATTC	TGAAGCAGCA
CCAACCTGAGC	AAACCCCTGT	GGTCCGGCAG	TGCTACCATG	GTAATGGCCA	GAGTTATCGA
GGCACATTCT	CCACCACTGT	CACAGGAAGG	ACATGTCAAT	CTTGGTCATC	CATGACACCA
CACCGGCATC	AGAGGACCCC	AGAAAACCTAC	CCAAATGATG	GCTTGACAAT	GAACACTGTC
AGGAATCCAG	ATGCCGATAC	AGGCCCTTGG	TGTTTACCA	TGGACCCGAG	CATCAGGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACGCG	ATGCTCAGAC	ACAGAAGGGA	CTGTGGTTCG	TCCTCCGACT
GTCCATCCAG	TTCCAAAGCT	AGGGCCTCCT	TCTGAACAAG	ACTGTATGTT	TGGGAATGGG
AAAGGATACC	GGGGCAAGAA	GGCAACCACT	GTTACTGGGA	CGCCATGCCA	GGAAATGGGCT
GCCCCAGGAGC	CCCATAGACA	CAGCACGTTT	ATTCCAGGGA	CAAAATAATG	GGCAGGTCTG
GAAGAAATTT	ACTGCCGTAA	CCCTGATGGT	GACATCAATG	GTCCCTGGTG	CTACACAATG
AATCCAGAGA	AATCTTTTGA	CTACTGTGAT	ATCCTCTCTC	GTGCATCTCT	TTCAATTTGAT
TGTGGGAAGC	CTCAAGTGGG	GCCGAAGAAA	TGTCCTGGAA	GCATTGTAGG	GGGGTGTGTG
GCCCCCCCCAC	ATTCTTGCGC	CTGGCAAGTC	AGTCTCAGAA	CAAGGTTTGG	AAAGCACTTC
TGTGGAGGCA	CCTTAATATC	CCCAGAGTGG	GTGCTGACTG	CTGCTCACTG	CTTGAAGAAG
TCCTCAAGGC	CTTCACTCTA	CAAGGTCTATC	CTGGGTGCAC	ACCAAGAAGT	GAACCTCGAA
TCTCATGTTT	AGGAATATAG	AGTGTCTAGG	CTGTTCTTGG	AGCCACACCA	AGCAGATATT
GCCTTGCTAA	AGCTAAGCAG	GCCTGCCGTC	ATCACTGACA	AAGTAATGCC	AGCTTGCTCTG
CCATCCCCAG	ACTACATGGT	CACCGCCAGG	ACTGAATGTT	ACATCACTGG	CTGGGGAGAA
ACCCAGGTA	CCTTTGGGGT	TGGCCTTCTC	AAGGAAGCCC	AGCTCCTTGT	TATTGAGAAT
GAAGTGTGCA	ATCACTATAA	GTATATTTGT	GCTGAGCATT	TGGCCAGAGG	CACTGACAGT
TGCCAGGGTG	ACAGTGGAGG	GCCTCTGGTT	TGCTTCGAGA	AGGACAAATA	CATTTTACAA
GGAGTCACTT	CTTGGGGTCT	TGGCTGTGCA	CGCCCCAATA	AGCCTGGTGT	CTATGCTCGT
GTTTCAAGGT	TGTTACTTGG	GATTGAGGGA	ATGATGAGAA	ATAATTAATT	GGACGGGAGA
CAGAGTGAAG	CATCAACCTA	CTTAGAAGCT	GAAACGTGGG	TAAGGATTTA	GCATGCTGGA
AATAATAGAC	AGCAATCAAA	CGAAGACACT	GTTCCAGCT	ACCAGCTATG	CCAAACCTTG
GCATTTTGTG	TATTTTGTG	TATAAGCTTT	TAAGGTCTGA	CTGACAAATT	CTGTATTAA
GTGTCTATAGC	TATGACATTT	GTTAAAAATA	AACTCTGCAC	TTATTTTGAT	TTGA
사이노물구스 원숭이 (Mf): XM_015448517.1 (서열번호 2)					
GATGCTGCAT	ACTTAATGTC	GAAAGGTGTC	TTCATCCAAG	AGCCTGGAGT	TTTCAGAGAC
ACTGTCTCTGA	AACTATGTCC	TGAAGCTATG	TCATTGAAAC	TGAACATTG	TCCTGAAGCT
GGTATTGGGC	AATACCAGCG	CCTGCAGGCA	ACAGCTCGGA	TGCACTTAAG	ATTTAAATAT
TACCCACAGA	AGTTCTGGCT	TGCTGGGAA	AACCTTTTGC	TAAACAGAAG	AGCAACATTT
TTTTTTTTTT	CTTTCTGGA	ATTTGTAAC	AGCATTTATT	CTCAGCCTTA	CCTTCCAAAC
GTTCACCTTG	GAACATTGCT	GGGCCCCGTG	GAAACAGAAG	CGAACGTCAG	CCAGGCCGGC
AGGGGGCGGC	AGACCCACCA	CTTCGCCGGG	CGCCCTCACC	TCCCTGGGAG	GGAGTGTGCA
GCTGCCAAAA	TCTTCGGCGG	GGTTCAAGTC	AAGCGACTTC	AGCCAGCAGA	TGGTCATTCT
CCTGTGACCG	TGTGTACTAC	AGACTGTTTC	AAAACCGGGC	AGGCAATTAA	CAATGGGAAT

TCTGCCATCA	TCGCTGACAA	AGTCATCCCA	GTTTGTCTGC	CATCCCCAAA	TTATGTGGTC
GCCAAACCAGA	CTGAATGTTA	TGTCACCTGGC	TGGGGAGAAA	CCCAAGCACT	ACCTGAGCAA
AGCCATGTGG	TCCAGGATTG	CTACCATGGT	GATGGACAGA	GTTATCAAGG	CACATCCTCC
ACCACGTGTA	CAGGAAGGAC	CTGCCAAGCT	TGGTCATCTA	TGGAACCACA	TCAGCATAAT
AGAACCACAG	AAAACCTACCC	AAATGCTGGC	TTGATCAGGA	ACTACTGCAG	GAATCCAGAT
CCTGTGGCAG	CCCCCTTATTG	TTATACGATG	GATCCCCAATG	TCAGGTGGGA	GTACTGCAAC
CTGACACAAT	GCTCAGAGCG	AGAAGGGACT	GCCGTGCGAC	CTCCGAATGT	CACCCCGGTT
CCAAGCCTAG	AGGCTCCTTC	CGAACAAGCA	CCGACTGAGC	AAAGGCCTGG	GGTGCAGGAG
TGCTACCAAG	GTAATGGACA	GAGTTATCGA	GGCACATACT	TCACCACTGT	GACAGGAAGA
ACCTGCCAAG	CTTGGTCAATC	TATGACACCG	CACTCTCATA	GTCCGGACCC	GGAAAACTAC
CCAAATGGTG	GCTTGTATCAG	GAACCTACTGC	AGGAATCCAG	ATCCTGTGGC	AGCCCCCTTAT
TGTTATACCA	TGGATCCCAA	TGTCAGGTGG	GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGCTCAGAC
GCAGAAGGGA	TTCGCGTCAC	ACCTCTGACT	GTTACCCCGG	TTCGAAGCCT	AGAGGCTCCT
TCCAAGCAAG	CACCAACTGA	GCAAAGGCCT	GGTGTCCAGG	AGTGCTACCA	CGGTAATGGA
CAGAGTTATC	GAGGCACATA	CTTCACCACT	GTGACAGGAA	GAACCTGCCA	AGCTTGGTCA
TCTATGACAC	CACATTCTCA	TAGTCGTACC	CCAGAAAAC	ACCCAAATGG	TGGCTTGATC
AGGAACCTACT	GCAGGAATCC	AGATCCTGTG	GCAGCCCCCT	ATTGTTATAC	CATGGATCCC
AATGTCCAGT	GGGATCTACTG	CAACCTGACA	CAATGCTCAG	ACGCAGAAGG	GACTGCCGTC
GCACCTCCGA	CTGTGTCATC	GGTTCCAAAG	CTAGAGGCTC	CTTCCGAACA	AGCACCGACT
GAGCAAAAGG	CTGGGGTGCA	GGAGTGCTAC	CACGGTAATG	GACAGAGTTA	TCGAGGCACA
TACTTCACCA	CTGTGACAGG	AAGAACCCTGC	CAAGCTTGGT	CATCTATGAC	ACCGCACTCT
CATAGTCGGA	CCTCCGAAAA	CTACCCAAAT	GGTGGCTTGA	TCAGGAACCTA	CTGCAGGAAT
CCAGATCCTG	TGGCAGCCCC	TTATTGTTAT	ACCATGGATC	CCAATGTCCAG	GTGGGAGTAC
TGCAACCTGA	CACAAATGCTC	AGACGACGAA	GGGACTGCCG	TGCAACCTCC	GAATGTCAACC
CCGGTTCCAA	GCTTAGAGGC	TCTTCTGAG	CAAGCACCAC	CTGAGCAAGG	GCTTGGGGTG
CAGGAGTGCT	ACCACGGTAA	TGGACAGAGT	TATCGAGGCA	CATACTTCAC	CACCTGTGACA
GGAGAAACCT	GCCAAAGCTTG	GTCTCTATG	ACACCCACT	CTCATAGTCG	GACCCAGAAA
AACTACCCAA	ATGCTGGCTT	GGTCAAGAAC	TACTGCCGAA	ATCCAGATCC	TGTGGCAGCC
CCTTGGTGT	ATACAAACGGA	TCCCACTGTC	AGGTGGGAGT	ACTGCAACCT	GACACGATGC
TCAGATGCA	AAGGGACTGC	TGTTGTGCTC	CCAAATATTA	TTCGGGTTC	AAGCCTAGAG
GCTTTTCTTG	AACAAGAAC	GACTGAGGAA	ACCCCGGGG	TACAGGAGTG	CTACTACCAT
TATGGACAGA	GTTATAGAGG	CACATACTCC	ACCACTGTTA	CAGGAAGAAC	TTGCCAAGCT
TGGTCATCTA	TGACACCACA	CCAGCATAGT	CGGACCCCAA	AAACTATCC	AAATGCTGGC
CTGACCCAGA	CTACTGTGAG	GAATCCAGAT	GCTGAGATTC	GCCCTTGGTG	TTATACCATG
GATCCCACTG	TCAGGTGGGA	GTACTGCAAC	CTGACACAAT	GTCTGGTGAC	AGAATCAAGT
GTCCCTGAAA	CTCTCACAGT	GGTCCAGAT	CCAAGCACAC	AGGCTTCTTC	TGAAGAGCA
CCAACGGAGC	AAAGTCCCGA	GGTCCAGGAC	TGCTACCATG	GTGATGGACA	GAGTTATCGA
GGCTCATTCT	CCACCACTGT	CACAGGAAGG	ACATGTCACT	CTTGGTCTTC	TATGACACCA
CACCTGGCATC	AGAGGACAA	AGAAATATTAT	CCAGATGGTG	GCCTGACCAG	GAACCTACTGC
AGGAATCCAG	ATGCTGAGAT	TGCGCCTTGG	TGTTATACCA	TGGATCCAG	TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGTCCAGTG	ACAGAATCAA	GTGTCTCTCG	AACGTCCATG
GCTGTTTCTG	AACAAGCAC	AATGGAGCAA	AGCCCCGGG	TCCAGGACTG	CTACCATGGT
GATGGACAGA	GTTATCGAGG	TTCATTCTCC	ACCACTGTCA	CAGGAAGGAC	ATGTCACTCT
TGGTCTCTTA	TGACACCACA	CTGGCATCAG	AGGACCATAG	AATACTACCC	AAATGGTGGC
CTGACCAAGA	ACTACTGCA	GAATCCAGAT	GCTGAGATTC	GCCCTTGGTG	TTATACCATG
GATCCCAAGG	TCAGATGGGA	GTACTGCAAC	CTGACACAAT	GTGTGGTGAT	GGAAATCAAGT
GTCCCTGCAA	CTCCCATGGT	GGTCCCAAGT	CCAAGCAGAG	AGGTTCTCTC	TGAAGAAGCA
CCAACCTGAA	ACAGCCCTGG	GGTCCAGGAC	TGCTACCAAG	GTGATGGACA	GAGTTATCGA
GGCACATTCT	CCACCACTAT	CACAGGAAGA	ACATGTCACT	CTTGGTTGTC	TATGACACCA
CATCGGCATC	GGAGGATCCC	ATTACGCTAT	CCAAATGCTG	GCCTGACCAG	GAACCTATTGC
AGAAATCCAG	ATGCTGAGAT	TGCGCCTTGG	TGTTACACCA	TGGATCCAG	TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGTCCAGTG	ACAGAATCAA	GTGTCTCTAC	AACTCCCAAG
GTGGTCCCGG	TTCGAAGCAC	AGAGGCTCCT	TCTGAACAAG	CACCACCTGA	GAAGAGCCCT
GTGGTCCAGG	ATTGCTACCA	TGGTGATGGA	CAGAGTTATC	GAGGCACATC	CTCCACCACT
GTACACAGGA	GGAACTGTCA	GTCTTGGTCA	TCTATGATAC	CACACTGGCA	TCAGAGGACC
CCAGAAAAC	ACCCAAATGC	TGGCCTGACC	AGGAACCTACT	GCAGGAATCC	AGATTCTGGG
AAACAAACCT	GGTGTACAC	GACTGATCCA	TGTGTGAGGT	GGGAGTACTG	CAACCTGACA
CAATGCTCAG	AAACAGAAATC	AGGTGTCTTA	GAGACTCCCA	CTGTGTCTCC	GGTTCCAAGC
ATGGAAGCTC	ATTCTGAAGC	AGCAACCACT	GAGCAAACTC	CTGTGGTCCA	GCACTGCTAC
CATGGTAATG	GACAGAGTTA	TCGAGGCACA	TTCTCCACCA	CTGTCAAGG	AAGGACATGT

[0310]



CAATCTTGGT	CATCCATGAC	ACCACACCAG	CATAAGAGGA	CCCCGGAAAA	CCACCCAAAT
GATGACTTGA	CAATGAACTA	CTGCAGGAAT	CCAGATGCTG	ACACAGGCCC	TTGGTGTTTT
ACCATGGACC	CCAGCGTCAG	GCGGGAGTAC	TGCAACCTGA	CGCGATGCTC	AGACACAGAA
GGGACTGTGG	TCACACCTCC	GACTGTTATC	CCGGTTCCAA	GCCTAGAGGC	TCCTTCTGAA
CAAGCATCCT	CTTCATTGGA	TTGTGGGAAG	CCTCAAGTGG	AGCCAAAGAA	ATGTCTTGGA
AGCATTGTAG	GTGGGTGTGT	GGCCCAACCA	CATTCTCTGC	CCTGGCAAGT	CAGTCTTAGA
ACAAGGTTTG	GAAGCACTT	CTGTGGAGGC	ACCTTAATAT	CCCCAGAGTG	GGTGGTGAAT
GCTGCTTGCT	GCTTGGAGAC	GTTCTCAAGG	CCTTCTCTCT	ACAAGGTCAT	CCTGGGTGCA
CACCAAGAA	TGAATCTCGA	ATCTCACGTT	CAAGAAATAG	AAGTGTCTAG	GTGTTCTTGT
GAGCCCATAG	GAGCAGATAT	TGCTTGTGTA	AAGCTAAGCA	GGCTTGCAT	CATCACTGAC
AAAGTAATCC	CAGCCTGTCT	GCCGTCTCCA	AATTACGTGA	TCACCGTCTG	GACTGAATGT
TACATCACTG	GCTGGGGAGA	AACCCAAAGT	ACCTTTGGGG	CTGGCTTCT	CAAGGAAGCC
CAGCTTCATG	TGATTGAGAA	TACAGTGTGC	AATCACTACG	AGTTTCTGAA	TGGAAGAGTC
AAATCCACCG	AGCTCTGTGC	TGGGCATTTG	GCCGGAGGCA	CTGACAGATG	CCAGGGTGAC
AGTGGAGGGC	CTGTGGTTTG	CTTCGACCAAG	GACAAATACA	TTTTACGAGG	AATAACTTCT
TGGGGTCTCT	GCTGTGCATG	CCCCAATAAG	CCTGGTGTCT	ATGTTCTGTG	TTCAAGCTTT
GTCACCTTGA	TTGAGGGAGT	GATGAGAAAT	AATTAATTGA	ACAAGAGACA	GAGTGAAGCA
TTGACTCACG	TAGAGGGTAG	AATGGGGGTA	GGGATTTAGC	ACGCTGGAAA	TAACGGACAG
TAATCAAAAG	AAGACACTGT	CCCCAGCTAC	CAACTATGCC	AAACCTCAGC	ATTTTGTGTA
TTATTGTGTA	TAAGCTTTTC	CCGTCTGACT	GCTGGGTCT	CCAATAAGGT	GACATAGCTA
TGCCATTTGT	TAAAAATAAA	CTCTGTACTT	ATTTTGATTT	GAGTAAA	
레서스 원숭이: XM 028847001.1 (서열번호 3)					
AGCCTTGCTT	TTGAAATGTT	CCAGTTGGAA	CATGCTGGG	CAGCGTGCAA	ACAGGAGCGA
ACGTGAGCGG	GGGCGGCAGG	GGGCAGCAGA	CCCCACACTT	TGTCCATGCC	TCAGGTGGGA
GGAACTGTCC	GGCTCCAGAA	ACCTGCCGCG	GGCTTTATCC	CAAGCGACTT	CAGCCAGCAG
ACGGTTTCATG	TCTTGAGGCT	GCAAAATACG	AGTTCTGCCA	TCATCGCTGA	CAAAAGTCATC
CCAGTTTGTC	TGCCATCCCC	AAATTATGCG	ATCGCCAAAC	AGACTGAATG	TTATGTCACT
GGCTGGGGAG	AAACCCAAAG	ACTACCTGAG	CAAGGCCATG	TGGTCCAGGA	TTGCTACCAT
GGTGATGGAC	AGAGTTATCA	AGGCACATCC	TCCACCCTG	TCACAGGAAG	GACCTGCCAA
GCTTGGTCAT	CTATGGAACC	ACATCAGCAT	AATAGAACCA	CAGAAAACCTA	CCCAATGTCT
GGCTTGATCA	GGAACTACTG	CAGGAATCCA	GATCCTGTGG	CAGCCCCCTTA	TTGTTATACG
ATGGATCCCA	ATGTGAGGCT	GGAGTACTGC	AACCTGACAC	AATGCTCAGA	CGCAGAGGGG
ACTGCCGTGG	CACCTCCGAA	TGTCACCCCG	GTTCCAAGCC	TAGAGGCTCT	TTCCGAACAA
GCACCGACTG	AGCAAAGGCC	TGGGGTGCG	GAGTGCTACC	ACGGTAATGG	ACAGAGTTAT
CGAGGCACAT	ACTTCAACAC	TGTGACAGGA	AGAACCTGCC	AAGCTTGGTC	ATCTATGACA
CCACATTCTC	ATAGTCGTAC	CCCAGAAAAC	TACCCAAATG	GTGGCTTGAT	CAGGAACCTAC
TGCAGGAATC	CAGATCTCTG	GGCAGCCCTT	TATGTATTATA	CCATGGATCC	CAATGTCCAGG
TGGGAGTACT	GCAACCTGAC	ACAATGCTCA	GACGCAGAA	GGACTGCCGT	CGCACCTCCG
AATGTACCCC	CGGTTCGAAG	CCTAGAGGCT	CCTTCCGAAC	AAGCACCGAC	TGAGCAAAGG
CCTGGGGTGC	AGGAGTGCTA	CCACGGTAAT	GGACAGAGTT	ATCGAGGCAC	ATACTTCACC
ACTGTGACAG	GAAGAACCCT	CCAAGCTTGG	TCATCTATGA	CACCAACATC	TCATAGTCTG
ACCCAGAGAA	ACTACCCAAA	TGGTGGCTTG	ATCAGGAACT	ACTGCAGGAA	TCCAGATCCT
GTGGCAGCCC	CTTATTGTTA	TACCATGGAT	CCCAATGTCA	GGTGGGAGTA	CTGCAACCTG
ACACAATGCT	CAGACGCAGA	GGGGACTGCC	GTCGCACCTC	CGACTGTGAC	CCCGGTTCCA
AGCCTAGAGG	CTCCTTCTGA	GCAAGCACCG	ACTGAGCAAA	GGCCTGGGGT	GCAGGAGTGC
TACCAAGGTA	ATGGACAGAG	TTATCGAGGC	ACATACTTCA	CCACTGTGAC	AGGAAGAACCC
TGCCAAGCTT	GGTCATCTAT	GACACCGCAC	TCTCATAGTC	GGACCCCGGA	AAACTACCCA
AATGGTGGCT	TGATCAGGAA	CTACTGCAGG	AATCCAGATC	CTGTGGCAGC	CCCTTATTGT
TATACGATGG	ATCCCAATGT	CAGGTGGGAG	TACTGCAACC	TGACACAATG	CTCAGACGCA
GAAGGGACTG	CCGTGCGACC	TCCGAATGTC	ACCCCGGTTT	CAAGCCTAGA	GGCTCCTTCC
GAACAAGCAC	CGACTGAGCA	AAGGCCTGGG	GTGCAGGAGT	GCTACCACGG	TAATGGACAG
AGTTATCGAG	GCACATACTT	CACCACTGTG	ACAGGAAGAA	CCTGCCAAGC	TTGGTCATCT
ATGACACCGC	ACTCTCATAG	TCCGACCCCG	GAAAACTACC	CAAATGGTGG	CTTGATCAGG
AACTACTGCA	GGAAATCCAG	TCCTGTGGCA	GCCCCTTATT	GTTATACGAT	GGATCCCAAT
GTCAGGTGGG	AGTACTGCAA	CCTGACACAA	TGCTCAGACG	CAGAAAGGAC	TGCCGTGCGA
CCTCCGAATG	TCACCCCGGT	TCCAAAGCCTA	GAGGCTCCTT	CCGAACAAGC	ACCAACTGAG
CAAAGGCTTG	GGNTGCAGGA	GTGCTACCAT	GGTAATGGAC	AGAGTTATCG	AGGCACATAC
TTCAACACTG	TGACAGGAAG	AACCTGCCAA	GCTTGGTCT	CTATGACACC	GCACTCTCAT
AGTCGGACCC	CGGAAAACTA	CCCAATGGT	GGCTTGATCA	GGAACCTACTG	CAGGAATCCA
GATCCTGTGG	CAGCCCCCTTA	TGTTATAC	ATGGATCCCA	ATGTCAGGTG	GNAGTACTGC

AACCTGACAC	AATGCTCAGA	CGCAGAAGGG	ACTGCCGTGC	CACCTCCGAC	TGTCACCCCG
GTTCCAGGCC	TAGAGGCTCC	TTCGAGCAAG	GCACCGACTG	AGCAAAGGCC	TGGGNTGCAG
GAGTGCTACC	ACGGTAATGG	ACAGAGTTAT	CGAGGCACAT	ACTTCACCAC	TGTGACAGGA
AGAACTGTGC	AAGCTTGGTC	ATCTATGACA	CCGCACTCTC	ATAGTCGGAC	CCCGGAAAAC
TACCCAAATG	GTGGCTTGAT	CAGGAACACT	TGCAGGAATC	CAGATCCTGT	GGCAGCCCTT
TATTTGTATA	CGATGGATCC	CAATGTCAAG	TGGGAGTACT	GCAACCTGAC	ACAATGCTCA
GACGCAGAA	GGACTGCCGT	CGCACCTCCG	AATGTCACCC	CGGTTCCAAG	CCTAGAGGCT
CCTTCCGAAC	AAGCACCAGC	TGAGCAAAGG	CCTGGGGTGC	AGGAGTGCTA	CCACGGTAAT
GGACAGAGTT	ATCGAGGCAC	ATACTTCACC	ACTGTGACAG	GAAGAACCTG	CCAAAGTTGG
TCATCTATGA	CACCGCACTC	TCATAGTCGG	ACCCCGGAAA	ACTACCCAAA	TGGTGGCTTG
ATCAGGAAC	ACTGCAGGAA	TCCAGATCCT	GTGGCAGCCC	CTTATTGTTA	TACCATGGAT
CCCAATGTCA	GGTGGGAGTA	CTGCAACCTG	ACACAATGCT	CAGACGCAGA	AGGGACTGCC
GTGCACTTC	CGAATGTCTC	CCCGGTTCCA	AGCCTAGAGG	CTCCTTCTGA	GCAAGCACCA
ACTGAGCAAA	GGCTTGGGGT	GCAGGAGTGC	TACCACAGTA	ATGGACAGAG	TTATCGAGGC
ACATACTTCA	CCACTGTGAC	AGGAAGAACC	TGCCAAGCTT	GGTCATCTAT	GACACCACAC
TCTCATAGTC	GGACGCCAGA	AAACTACCCA	AATGCTGGCT	TGGTCAAGAA	CTACTGCCGA
AATCCAGATC	CTGTGGCAGC	CCCTTGGTGT	TATACAACGG	ATCCCAGTGT	CAGGTGGGAG
TACTGCACCC	TGACAGCATG	CTCAGATGCA	GAAGGGACTG	CTGTCTATGC	TCCAAATATT
ATTCCGGTTC	CAGCGCTAGA	GGCTTTTCTT	GAACAAGAAC	CTACTGAGGA	AAACCCCGGG
GTACAGGAGT	GCTACTACCA	TTATGGACAG	AGTTATCGAG	GCACATACTC	CACCACTGTT
ACAGGAAGAA	CTTGCCCAAG	TTGGTCTATC	ATGACACCAC	ACCAGCATAG	TGGGACCCCA
AAAAACTATC	CAAAATGCTG	CCTGACCAGG	AACTACTGCA	GGAATCCAGA	TGCTGAGATT
CGCCCTTGGT	GTATATACAT	GGATCCCAGT	GTCAGGTGGG	AGTACTGCAA	CCTGACACAA
TGTCTGGTGA	CAGAAATCAAG	TGTCCTTGAA	ACTCTCACAG	TGGTCCCAGA	TCCAAGCACA
CAGGCTTCTT	CTGAAGAACG	ACCAACGGAG	CARAGTCCCG	AGGTCCAGGA	CTGCTACCAT
GGTGTATGGC	AGAGTTATCG	AGGCTCATTC	TCCACCCTG	TCACAGGAAG	GACATGTCAG
TCTTGGTCTT	CTATGACACC	ACACTGGCAT	CAGAGGACAA	CAGAAATATTA	TCCAGATGGT
GGCCTGACCA	GGAACTACTG	CAGGAATCCA	GATGCTGAGA	TTGCGCCTTG	GTGTTATACC
ATGGATCCCA	GTGTCAGGTG	GGAGTACTGC	AACCTGACAC	AATGTCCAGT	GACAGAATCA
AGTGTCTCTG	CAACGTCCAT	GGCTGTCTTC	GAACAAGCAC	CAATGGAGCA	AAGCCCCGGG
GTCCAGGACT	GCTACCATGG	TGATGGACAG	AGTTATCGAG	GTTCTATCTC	CACCACTGTC
ACAGGAAGGA	CATGTCAGTC	TTGGTCTCTT	ATGACACCAC	ACTGGCATCA	GAGGACCCATA
GAATACTACC	CAAAATGGTG	CCTGACCAGG	AACTACTGCA	GGAATCCAGA	TGCTGAGATT
CGCCCTTGGT	GTATATACAT	GGATCCCAGA	GTCAGATGGG	AGTACTGCAA	CCTGACACAA
TGTGTGGTGA	TGGAATCAAG	TGTCCTTGCA	ACTCCCATGG	TGGTCCCAGT	TCCAAGCAGA
GAGGTTCTCT	CTGAAGAAAG	ACCAACTGAA	AACAGCCCTG	GGGTCCAGGA	CTGCTACCAA
GGTGATGGAC	AGAGTTATCG	AGGCACATTC	TCCACCCTA	TCACAGGAAG	AACATGTCAG
TCTTGGTTGT	CTATGACACC	ACATCGGCAT	CGGAGGATCC	CATTACGCTA	TCCAAATGCT
GGCCTGACCA	GGAACTATTG	CAGAAATCCA	GATGCTGAGA	TTGCGCCTTG	GTGTTACACC
ATGGATCCCA	GTGTCAGGTG	GGAGTACTGC	AACCTGACAC	AATGTCCAGT	GACAGAATCA
AGTGTCTCTA	CAACTCCCAC	GGTGTCCCG	GTTCCAAGCA	CAGAGGCTCC	TTCTGAACAA
GCACCACCTG	AGAAAAGCCC	TGTGGTCCAG	GATTGCTACC	ATGGTGATGG	ACAGAGTTAT
CGAGGCACAT	CCTCCACCAC	TGTCACAGGA	AGGAACGTGC	AATCTTGGTC	ATCTATGATA
CCCACTGTC	ATCAGAGGAC	CCCAGAAAAC	TACCCAAATG	CTGGCCTGAC	CAGGAACTAC
TGCAGGAATC	CAGATTCTGG	GAACAACACC	TGGTGTTACA	CGACTGATCC	ATGTGTGAGG
TGGGAGTACT	GCAACCTGAC	ACAAATGCTCA	GAACAGAAAT	CAGGTGTCTT	AGAGACTCCC
ACTGTTGTTT	CGGTTCCAAG	CATGGAAGCT	CATTCTGAAG	CAGCACCAAC	TGAGCAAAAC
CCTGTGGTCC	AGCAGTGCTA	CCATGGTAAT	GGACAGAGTT	ATCGAGGCAC	ATTCTCCACC
ACTGTACAG	GAAGGACATG	TCAAATCTTG	TCATCCATGA	CACCAACCCA	GCATAAGAGG
ACCCCGGAAA	ACCACCCAAA	TGATGACTTG	ACRAATGAAT	ACTGCAGGAA	TCCAGATGCT
GACACAGGCC	CTTGGTGTTC	TACCATGGAC	CCCAGCGTCA	GGCGGGAGTA	CTGCAACCTG
ACGCGATGCT	CAGACACAGA	AGGGACTGTG	GTCAACCTC	CGACTGTTAT	CCCGGTTCCA
AGCCTAGAGG	CTCCTTCTGA	ACAAGCATCC	TCTTCATTG	ATTGTGGGAA	GCCTCAAGTG
GAGCCAAAAG	AATGTCTCTG	AAGCATTGTA	GGTGGGTGTG	TGGCCCCACC	ACATTCTCTG
CCCTGGCRA	TCAGTCTTAG	AACAAGGTTT	GGAAAGCACT	TCTGTGGAGG	CACCTTAATA
TCCCAGAGGT	GGGTGCTGAC	TGCTGCTTGC	TGCTTGAGGA	CGTTCTCAAG	GCCTTCTTC
TACAAGGTCA	TCCTGGGTGC	ACACCAAGAA	GTGAATCTCG	AATCTCATGT	TCAAGAAATA
GAAGTGCTA	GGTTGTTCTT	GGAGCCCAT	GGAGCAGATA	TTGCTTGTCT	AAAGCTAAGC
AGGCTTGCCA	TCATCACTGA	CAAAGTAATC	CCAGCCTGTC	TGCCGTCTCC	AAATTACGTG
ATCACCCGCT	GGACTGAATG	TTACATCACT	GGCTGGGGAG	AAACCCAAAG	TACCTTTGGG

[0312]

GCTGGCCTTC	TCAAGGAAGC	CCAGCTTCAT	GTGATTGAGA	ATACAGTGTG	CAATCACTAC
GAGTTTCTGA	ATGGAAGAGT	CAAAATCCACT	GAGCTCTGTG	CTGGGCATTT	GGCCGGAGGC
ACTGACAGAT	GCCAGGGTGA	CAATGGAGGG	CCTGTGGTTT	GCTTCGACAA	GGACAAATAC
ATTTTACGAG	GAATAACTTC	TTGGGGTCTT	GGCTGTGCTG	GGCCCAATAA	GCCTGGTGTG
TATGTTCTGT	TTTCAAGCTT	TGTCACCTGG	ATTGAGGGAG	TGATGAGAAA	TAATTAAATTG
AAACAAGAGC	AGAGTGAAGC	ATTGACTCAC	CTAGAGGCTA	GAATGGGGGT	AGGGATTAG
CACGCTGGAA	ATAACGGACA	GTAATCAAA	GAAGACACTG	TCCCCAGCTA	CCAACATATGC
CAAACTCAG	CATTTTGGT	ATTATTGTGT	ATAAGCTTTT	CCTGTCTGAC	TGCTGGGTTT
TCCAATAAGG	TGACATAGCT	ATGCCATTG	TTAAATAATA	ACTCTGTACT	TATTTTGATT
TGAGTAAA					

[0313]



표 6

LPA 올리고뉴클레오타이드 서열(변형됨)

올리고뉴클레오타이드	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] [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] [mG] [mU] [mG] [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] [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] [mU] [mG] [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] [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] [f G] [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]	792
LPA-3291-M1	[mUs] [mU] [mG] [mC] [mC] [mA] [mA] [fG] [fC] [fU] [f U] [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] [mC] [fA] [mA] [m G] [mC] [fU] [mU] [mG] [mG] [m C] [mA] [mAs] [mGs] [mG]	793
LPA-3584-M1	[mAs] [mU] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fG] [f U] [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]	794
LPA-3585-M1	[mUs] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [mG] [fA] [fG] [fU] [f U] [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] [mAs] [mGs] [mG]	795
LPA-4645-M1	[mUs] [mG] [mG] [mU] [mC] [mA] [mU] [fC] [fU] [fA] [f U] [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] [mAs] [mGs] [mG]	796

[0315]

LPA-4717-M1	[mUs] [mA] [mC] [mU] [mG] [mC] [mA] [fG] [fA] [fA] [fA] [mU] [mC] [mC] [mA] [mG] [mA] [mU] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	397	[Me 포스페이트-40- mUs] [fAs] [fAs] [fU] [fC] [mU] [fG] [mG] [mA] [fU] [mU] [mC] [mC] [fU] [mG] [mC] [mA] [mG] [mU] [mAs] [mGs] [mG]	797
LPA-5510-M1	[mAs] [mG] [mA] [mA] [mA] [mU] [mG] [fU] [fC] [fC] [fU] [mG] [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-40- mUs] [fAs] [fUs] [fG] [fC] [mU] [fU] [mC] [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] [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-40- mUs] [fUs] [fGs] [fG] [fA] [mU] [fA] [mA] [mU] [fA] [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] [mU] [mA] [mU] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	400	[Me 포스페이트-40- 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] [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-40- 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] [mU] [mA] [mU] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG]	402	[Me 포스페이트-40- mUs] [fCs] [fC] [mU] [fU] [mG] [fA] [mU] [mA] [fA] [mC] [mU]	802

	[mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [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] [mU] [mC] [mC] [mA] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	403	[Me 포스페이트-40- mUs] [fUs] [fG] [mG] [fA] [mU] [fA] [mA] [mU] [fA] [mU] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mU] [mG] [mU] [mCs] [mGs] [mG]	803

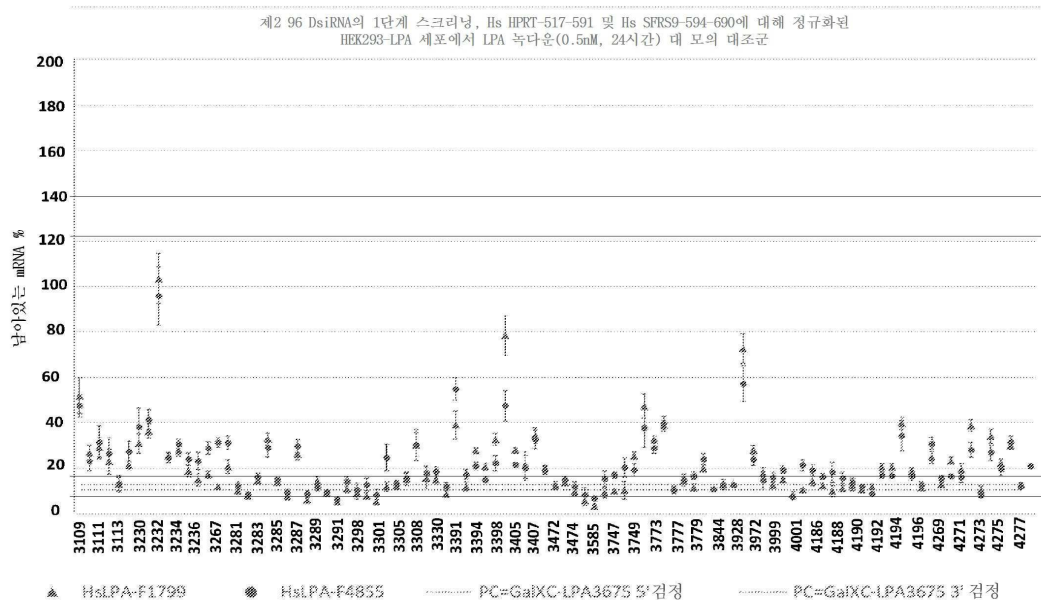
표 6에서의 수정사항:

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

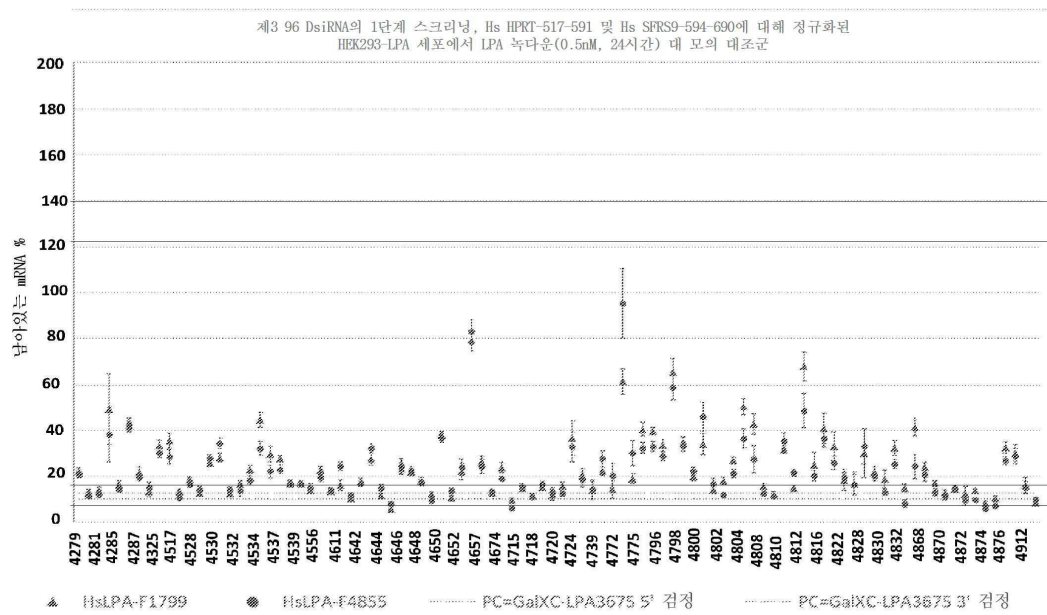




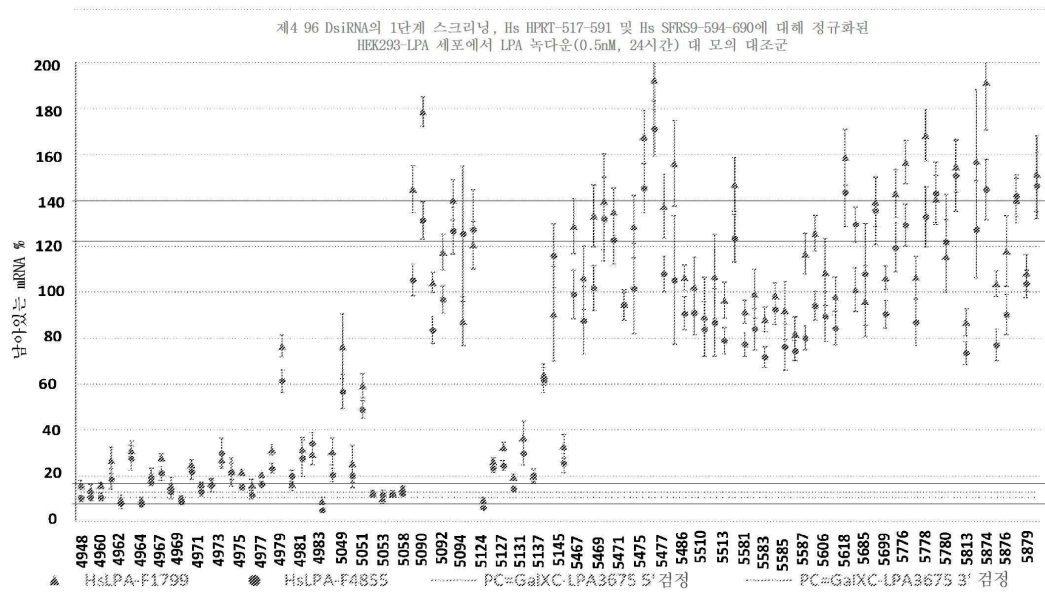
도면2



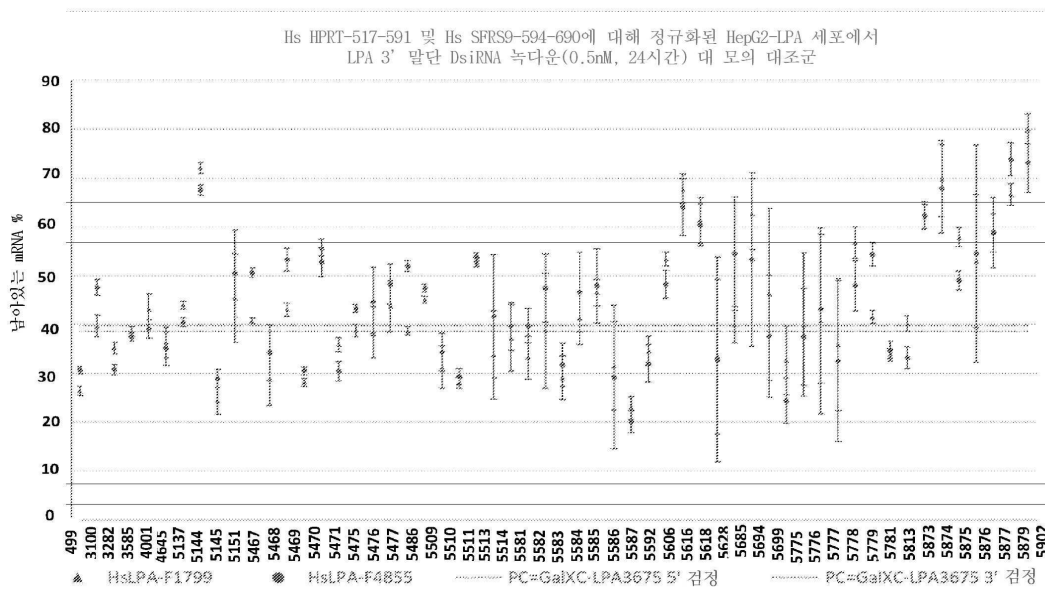
도면3



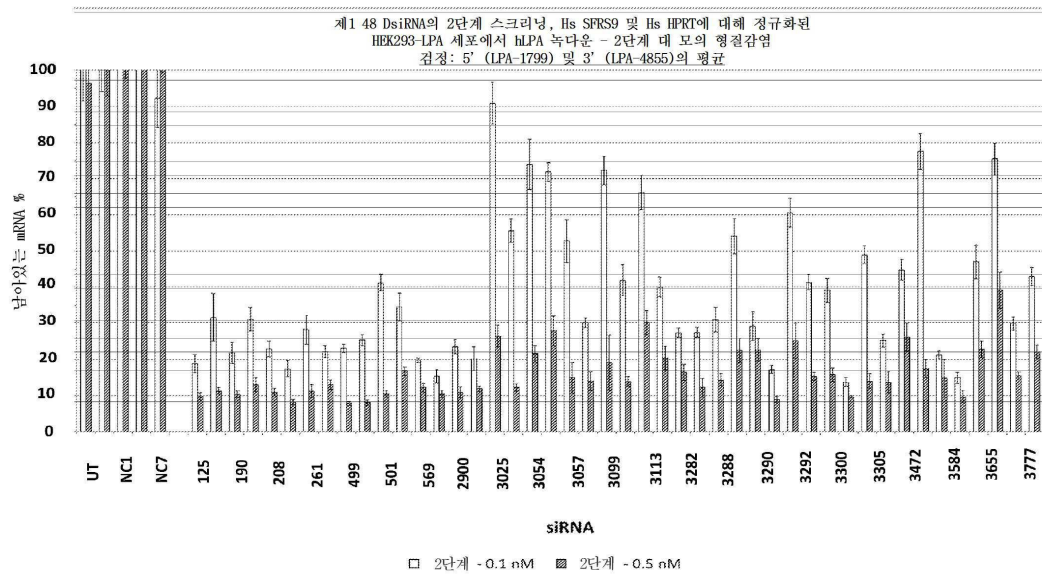
도면4



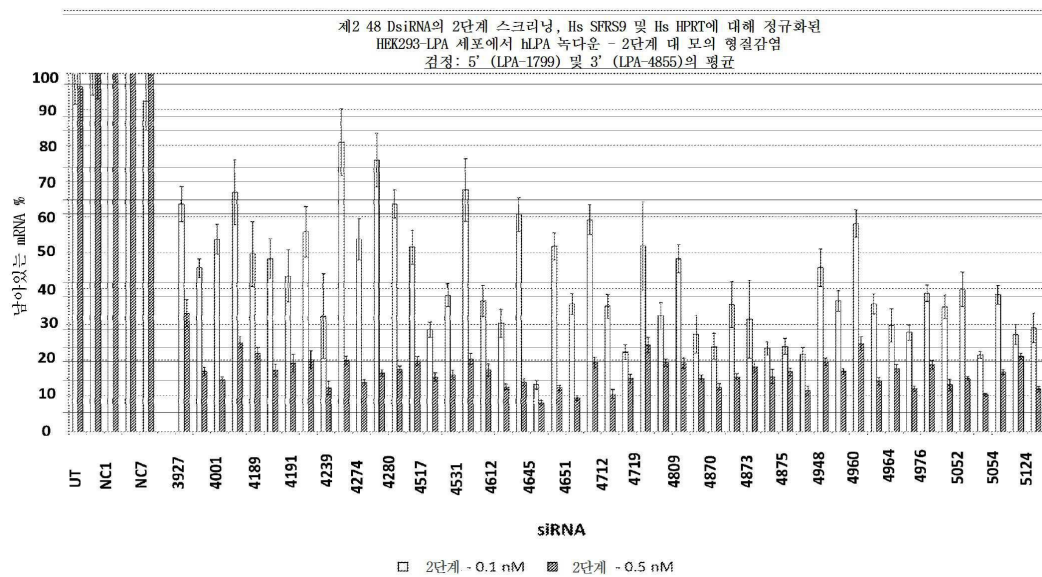
도면5



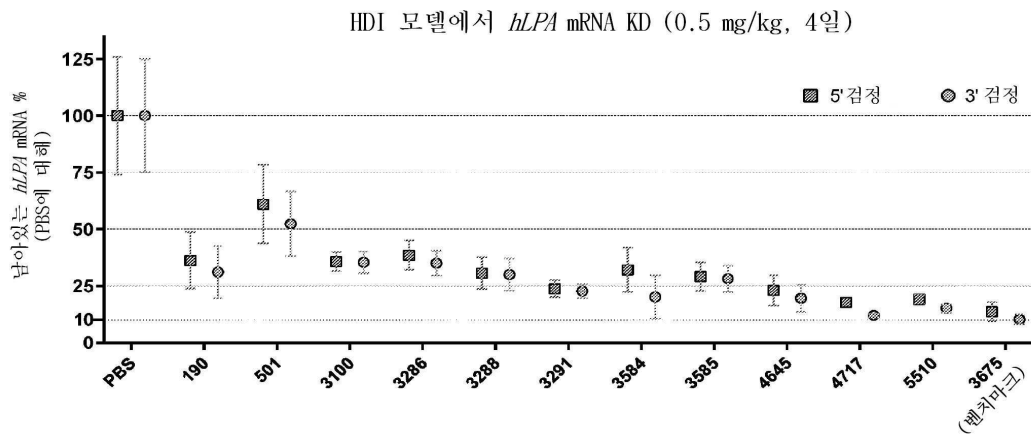
도면6



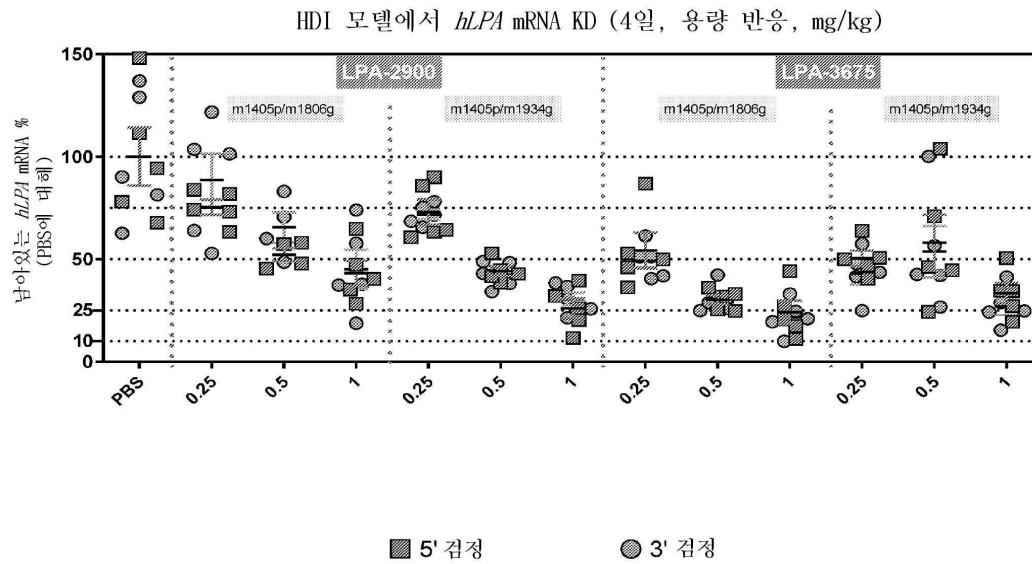
도면7



도면8

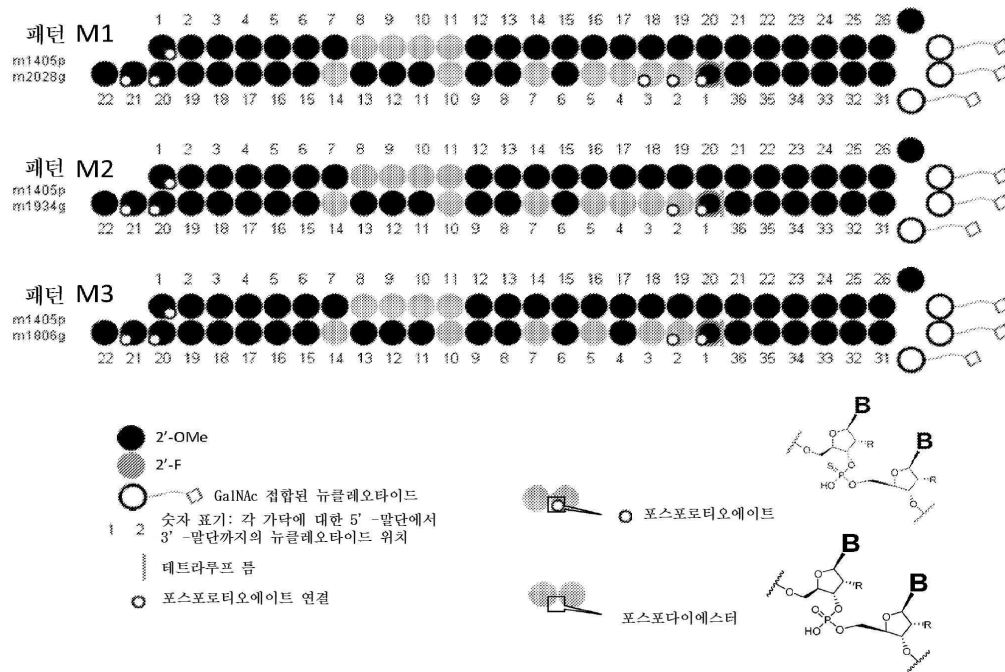


도면9

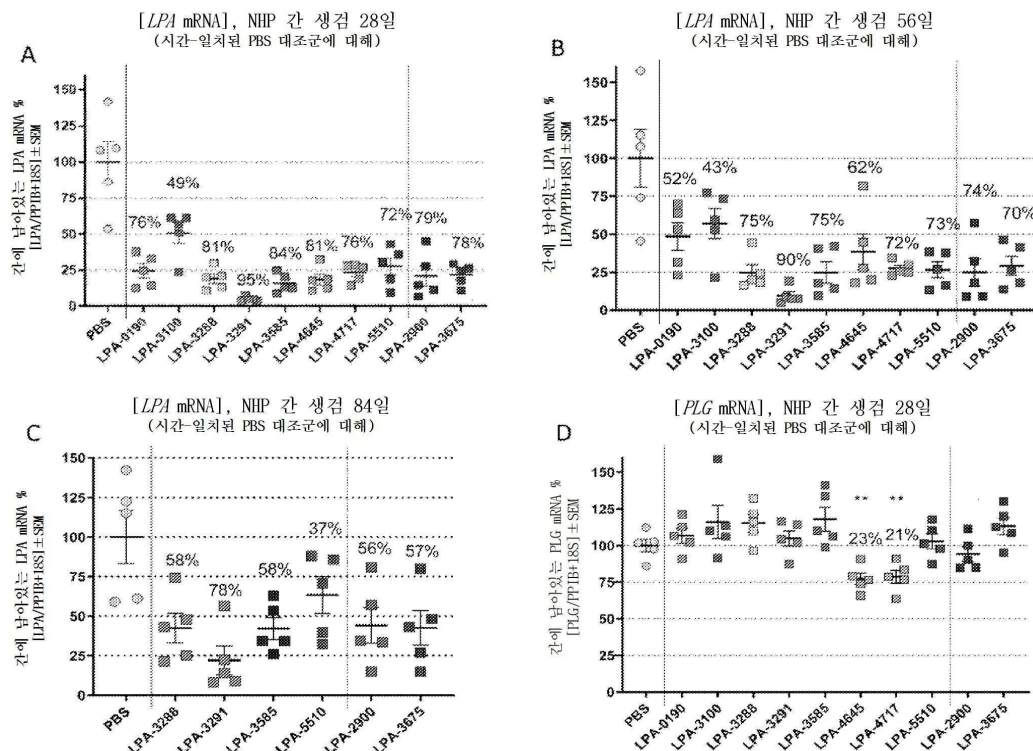




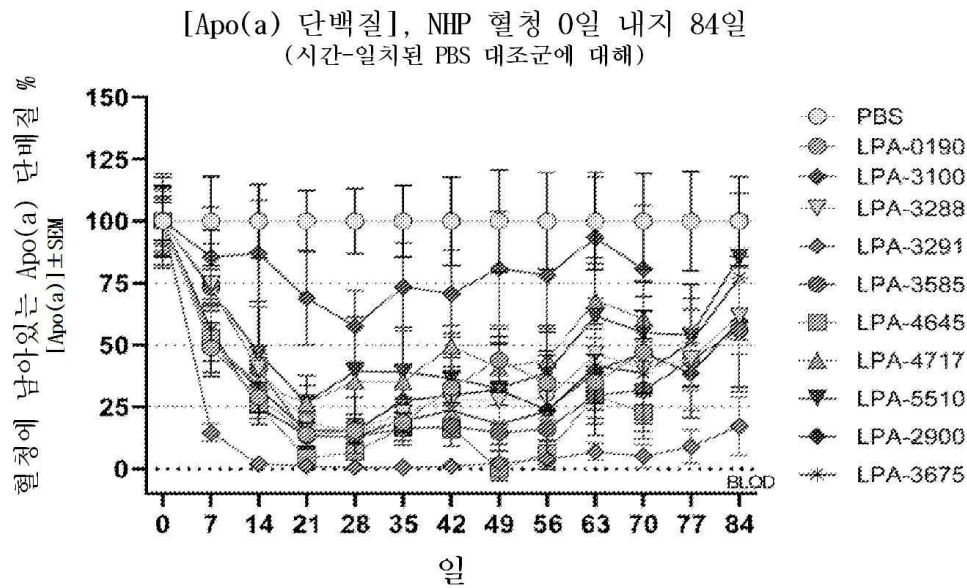
도면10



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

gtggttcttc tacttctttt atttctgaaa tcagcagcac ctgagcaaag ccatgtggtc 120

caggattgct accatggatg tggacagagt tatcgaggca cgtactccac cactgtcaca 180

ggaaggacct gccaaagcttg gtcatctatg acaccacatc aacataatag gaccacagaa 240

aactacccaa atgctggctt gatcatgaac tactgcagga atccagatgc tgtggcagct 300

ccttatgttt atacgagggg tcccgggtgc aggtgggagt actgcaacct gacgcaatgc 360

tcagacgcag aagggactgc cgtcgcgcct ccgactgtta ccccggttcc aagcctagag 420

gctccttccg aacaagcacc gactgagcaa aggcctgggg tgcaggagtgc ctacatggt 480

aatggacaga gttatcgagg cacatactcc accactgtca caggaagaac ctgccaaagt 540

tggatcatcta tgacaccaca ctgcgatagt cggaccccag aatactaccc aaatgctggc 600

ttgatcatga actactgcag gaatccagat gctgtggcag ctcttattg ttatacgagg 660

gatccccgtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacgcaat gctcagacgc agaagggact 720

gccgtcgcgc ctccgactgt taccgccgtt ccaagcctag aggcctcttc cgaacaagca 780

ccgactgagc aaaggcctgg ggtgcaggag tgcctaccatg gtaatggaca gagttatcga 840

ggcacatact ccaccactgt cacaggaaga acctgccaag cttgggtcatc tatgacacca 900

cactcgcata gtcggacccc agaatactac ccaaatgctg gcttgatcat gaactactgc 960

aggaatccag atgctgtggc agctccttat tgttatacga gggatcccgg tgtcaggtgg 1020

gagtactgca acctgacgca atgctcagac gcagaaggga ctgccgtcgc gcctccgact 1080

gttaccgccg ttccaagcct agaggctcct tccgaacaag caccgactga gcagaggcct 1140

ggggtgcagg agtgctacca cggtaatgga cagagttatc gaggcacata ctccaccact 1200

gtcactggaa gaacctgcca agcttgggtca tctatgacac cacactcgca tagtcggacc 1260

ccagaatact acccaaatgc tggcttgatc atgaactact gcaggaatcc agatgctgtg 1320

gcagctcctt attgttatac gagggatccc ggtgtcaggt gggagtactg caacctgacg 1380

caatgctcag acgcagaagg gactgccgtc gcgcctccga ctgttaccce ggttccaagc 1440

ctagaggctc ctccgaaca agcaccgact gagcaaaggc ctgggggtgca ggagtgtac 1500

catggtaatg gacagagtta tcgaggcaca tactccacca ctgtcacagg aagaacctgc 1560

caagcttggg catctatgac accacactcg catagtcgga cccagaata ctacccaaat 1620

gttggttga tcatgaacta ctgcaggaat ccagatgctg tggcagctcc ttattgttat 1680

acgagggatc ccggtgtcag gtgggagtac tgcaacctga cgcaatgctc agacgcagaa 1740

gggactgccg tcgcgcctcc gactgttacc ccggttccaa gcctagaggc tccttccgaa 1800

caagcaccga ctgagcaaag gcctgggggtg caggagtgtc accatggtaa tggacagagt 1860

tatcgaggca catactccac cactgtcaca ggaagaacct gccaaagcttg gtcacttatg	1920
acaccacact cgcatagtcg gacccagaa tactaccaa atgctggctt gatcatgaac	1980
tactgcagga atccagatgc tgtggcagct ccttattgtt atacgaggga tcccgtgtc	2040
aggtgggagt actgcaacct gacgcaatgc tcagacgcag aagggaactgc cgtcgcgctt	2100
ccgactgtta ccccggttcc aagcctagag gctccttccg aacaagcacc gactgagcaa	2160
aggcctgggg tgcaggagtg ctaccatggt aatggacaga gttatcgagg cacatactcc	2220
accactgtca caggaagaac ctgccaagct tggtcactta tgacaccaca ctcgcatagt	2280
cggaccccg aatactacc aaatgctggc ttgatcatga actactgcag gaatccagat	2340
gctgtggcag ctccittattg ttatacgagg gatcccggtg tcagggtgga gtactgcaac	2400
ctgacgcaat gctcagacgc agaagggaact gccgtcgcg ctcgactgt taccggtt	2460
ccaagcctag aggtctcttc cgaacaagca ccgactgagc agaggcctgg ggtgcaggag	2520
tgctaccacg gtaatggaca gagttatcga ggcacatact ccaccactgt cactggaaga	2580
acctgccaag ctgtgtcatc tatgacacca cactcgcata gtcggacccc agaatactac	2640
ccaaatgctg gcttgatcat gaactactgc aggaatccag atcctgtggc agcccttat	2700
tgttatacga gggatcccg tgtcagggtg gactactgca acctgacaca atgctcagac	2760
gcagaaggga ctgccgtcgc gcctccaact attacccga ttccaagcct agaggctcct	2820
tctgaacaag caccaactga gcaaaggcct ggggtgcagg agtgctacca cggaaatgga	2880
cagagttatc aaggcacata cttcattact gtcacaggaa gaacctgcca agcttggtca	2940
tctatgacac cacactcgca tagtcggacc ccagcatact acccaaatgc tggttgatc	3000
aagaactact gccgaaatcc agatcctgtg gcagccctt ggtgttatac aacagatccc	3060
agtgtcaggt gggagtactg caacctgaca cgtatgctcag atgcagaatg gactgccttc	3120
gtccctccga atgttattct ggctccaagc ctgaggctt ttttgaaca agcactgact	3180
gaggaaacc cgggggtaca ggactgctac taccattatg gacagagtta ccgaggcaca	3240
tactccacca ctgtcacagg aagaacttgc caagcttggc catctatgac accacaccag	3300
catagtcgga cccagaaaa ctacccaaat gctggcctga ccaggaacta ctgcaggaat	3360
ccagatgctg agattcgccc ttgggtgttac accatggatc ccagtgctcag gtgggagtac	3420
tgcaacctga cacaatgcct ggtgacagaa tcaagtgtcc ttgcaactct cacggtggtc	3480
ccagatccaa gcacagaggc ttcttctgaa gaagcaccaa cggagcaaag ccccggggtc	3540
caggattgct accatggiga tggacagagt tatcgaggct cattctctac cactgtcaca	3600
ggaaggacat gtcagtcttg gtctctatg acaccacact ggcatcagag gacaacagaa	3660
tattatccaa atggtggcct gaccaggaac tactgcagga atccagatgc tgagattagt	3720



ccttgggtgtt ataccatgga tcccaatgtc agatgggagt actgcaacct gacacaatgt 3780  
 ccagtgcag aatcaagtgt ccttgcgacg tccacggctg tttctgaaca agcaccaacg 3840  
 gagcaaagcc ccacagtcca ggactgctac catggtgatg gacagagtta tcgaggctca 3900  
  
 ttctccacca ctgttacagg aaggacatgt cagtcttggc cctctatgac accacactgg 3960  
 catcagagaa ccacagaata ctacccaaat ggtggcctga ccaggaacta ctgcaggaat 4020  
 ccagatgctg agattcgccc ttgggtgttat accatggatc ccagtgtcag atgggagtac 4080  
 tgcaacctga cgcaatgtcc agtgatggaa tcaactctcc tcacaactcc cacggtggtc 4140  
 ccagttccaa gcacagagct tccttctgaa gaagcaccaa ctgaaaacag cactggggtc 4200  
 caggactgct accgaggatg tggacagagt tatcgaggca cactctccac cactatcaca 4260  
 ggaagaacat gtcagtcttg gtcgtctatg acaccacatt ggcatcggag gatccatta 4320  
  
 tactatccaa atgctggcct gaccaggaac tactgcagga atccagatgc tgagattcgc 4380  
 ccttgggtgtt acaccatgga tccagtgctc aggtgggagt actgcaacct gacacgatgt 4440  
 ccagtgcag aatcgagtgt cctcacaact cccacagtgg ccccggttcc aagcacagag 4500  
 gctccttctg aacaagcacc acctgagaaa agccctgtgg tccaggattg ctacatggt 4560  
 gatggacgga gttatcgagg catacctcc accactgtca caggaaggac ctgtcaatct 4620  
 tggatcatct tgataccaca ctggcatcag aggaccccag aaaactaccc aaatgctggc 4680  
 ctgaccgaga actactgcag gaatccagat tctgggaaac aacctgggtg ttacacaacc 4740  
  
 gatccgtgtg tgaggtggga gtactgcaat ctgacacaat gctcagaaac agaatcaggt 4800  
 gtcttagaga ctccactgt tgttcagtt ccaagcatgg aggetcattc tgaagcagca 4860  
 ccaactgagc aaacccctgt ggtccggcag tgctaccatg gtaatggcca gagttatcga 4920  
 ggcacattct ccaccactgt cacaggaagg acatgtcaat cttggtcatc catgacacca 4980  
 caccggcatc agaggacccc agaaaactac ccaaatgatg gcctgacaat gaactactgc 5040  
 aggaatccag atgccgatac aggccttggg tgttttacc tggaccccag catcaggtgg 5100  
 gagtactgca acctgacgag atgctcagac acagaaggga ctgtggctgc tcctccgact 5160  
  
 gtcacccagg ttccaagcct agggcctcct tctgaacaag actgtatgtt tgggaatggg 5220  
 aaaggatacc ggggcaagaa ggcaaccact gttactggga cgccatgcca ggaatgggct 5280  
 gccaggagc cccatagaca cagcaggttc attccaggga caaataaatg ggcaggtctg 5340  
 gaaaaaaatt actgccgtaa ccctgatggt gacatcaatg gtccttgggt ctacacaatg 5400  
 aatccaagaa aactttttga ctactgtgat atccctctct gtgcatectc ttcatttgat 5460  
 tgtgggaagc ctcaagtgga gccgaagaaa tgcctggaa gcattgtagg ggggtgtgtg 5520

gcccaccac attcctggcc ctggcaagtc agtctcagaa caaggtttgg aaagcattc 5580

tgtggaggca ccttaatatc cccagagtgg gtgctgactg ctgctcactg cttgaagaag 5640

tcctcaaggc cttcatccta caaggtcatc ctgggtgcac accaagaagt gaacctcgaa 5700

tctcatgttc aggaaataga agtgtctagg ctgttcttgg agccacaca agcagatatt 5760

gccttgctaa agctaagcag gcctgccgtc atcactgaca aagtaatgcc agcttgtctg 5820

ccatccccag actacatggt caccgccagg actgaatgtt acatcactgg ctggggagaa 5880

acccaaggtc cctttgggac tggccttctc aaggaagccc agtccttgt tattgagaat 5940

gaagtgtgca atcactataa gtatatttgt gctgagcatt tggccagagg cactgacagt 6000

tgccagggtg acagtggagg gcctctgggt tgcttcgaga aggacaaata catttiaca 6060

ggagtcaatt cttggggctt tggctgtgca cgcccaata agcctgggtg ctatgctcgt 6120

gtttcaaggt ttgttacttg gattgaggga atgatgagaa ataattaatt ggacgggaga 6180

cagagtgaag catcaacctc cttagaagct gaaacgtggg taaggattta gcatgctgga 6240

aataatagac agcaatcaaa cgaagacact gttccagct accagctatg ccaaaccttg 6300

gcatttttgg tatttttgtg tataagcttt taaggtctga ctgacaaatt ctgtattaag 6360

gtgtcatagc tatgacattt gttaaaaaata aactctgcac ttattttgat ttga 6414

<210> 2

<211> 5387

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 2

gatgtgcat acttaatgtc gaaaggttgc ttcaccaag agcctggagt tttcagagac 60

actgtcctga aactatgtcc tgaaactatg tcattgaaac tgaaacattg tcctgaagct 120

ggtattgggc aataccagcg cctgcaggca acagctcgga tgcacttaag atttaaatat 180

taccacaga agttctggct tgtctgggaa aaccttttgc taaacagaag agcaacattt 240

ttttttttt ctttctgga atttgtaaac agcatttatt ctcagcctta ctttccaaac 300

gttgcaattg gaacattgct gggccccgtg gaaacagaag cgaacgtcag ccaggccggc 360

agggggcggc agacccaca cttcggcggg cgcctcacc tccctgggag ggagtgtgca 420

gctgcaaaaa tcttcggcgg ggttcagtcc aagcgacttc agccagcaga tggtcattct 480

cctgtgaccg tgtgtactac agactgtttc aaaaccgggc aggcaattaa caatgggaat 540

tctgccatca tcgtgacaa agtcatccca gtttgtctgc catcccaaa ttatgtggtc 600

gccaaccaga ctgaatgtta tgtcactggc tggggagaaa cccaagcact acctgagcaa 660

agccatgtgg tccaggattg ctacatggt gatggacaga gttatcaagg cacatcctcc	720
accactgtca caggaaggac ctgccaagct tggatcatcta tggaaccaca tcagcataat	780
agaaccacag aaaactaccc aaatgctggc ttgatcagga actactgcag gaatccagat	840
cctgtggcag ccccttattg ttatacgaat gatcccaatg tcaggaggga gtactgcaac	900
ctgacacaat gtcagacgc agaagggaact gccgtcgac ctccgaatgt caccgccgtt	960
ccaagcctag aggtccttc cgaacaagca ccgactgagc aaaggcctgg ggtgcaggag	1020
tgctaccacg gtaatggaca gagttatcga ggcacatact tcaccactgt gacaggaaga	1080
acctgccaag cttgggtatc tatgacaccg cactctcata gtcggacccc ggaaaactac	1140
ccaaatggtg gcttgatcag gaactactgc aggaatccag atcctgtggc agccccttat	1200
tgttatacca tggatccaa tgtcagggtg gagtactgca acctgacaca atgctcagac	1260
gcagaaggga ttgccgtcac acctctgact gttaccccg tccaagcct agaggtcct	1320
tccaagcaag caccaactga gcaaaggcct ggtgtccagg agtgctacca cggtaatgga	1380
cagagttatc gaggcacata cttcaccact gtgacaggaa gaacctgcca agcttggtca	1440
tctatgacac cacattctca tagtcgtacc ccagaaaact acccaaattg tggcttgatc	1500
aggaactact gcaggaatcc agatcctgtg gcagccctt attgttatac catggatccc	1560
aatgtcaggt gggagtactg caacctgaca caatgctcag acgcagaagg gactgccgtc	1620
gcacctccga ctgtcacccc gggtccaagc ctgagggtc cttccgaaca agcaccgact	1680
gagcaaaagg ctggggtgca ggagtgtac cacggtaatg gacagagtta tcgaggcaca	1740
tacttcacca ctgtgacagg aagaacctgc caagcttggc catctatgac accgcactct	1800
catagtcgga ccccgaaaa ctacccaaat ggtggcttga tcaggaacta ctgcaggaat	1860
ccagatcctg tggcagcccc ttattgttat accatggatc ccaatgtcag gtgggagtac	1920
tgcaacctga cacaatgtc agacgcagaa gggactgccg tcgcacctcc gaatgtcacc	1980
ccggttccaa gcctagaggc tccttctgag caagcaccaa ctgagcaaag gcttggggtg	2040
caggagtgt accacggtaa tggacagagt tatcgaggca catacttcac cactgtgaca	2100
ggaagaacct gccaaagctg gtcatctatg acaccacact ctcatagtcg gacccagaa	2160
aactaccaa atgctggctt ggtcaagaac tactgccgaa atccagatcc tgtggcagcc	2220
ccttggtgtt atacaacgga tccagtgtc aggtgggagt actgcaacct gacacgatgc	2280
tcagatgcag aagggactgc tgttgtgcct ccaaatatta ttccggttcc aagcctagag	2340
gcttttcttg aacaagaacc gactgaggaa acccccgggg tacaggagtg ctactacat	2400

tatggacaga gttatagagg cacatactcc accactgtta caggaagaac ttgccaagct	2460
tggtcatcta tgacaccaca ccagcatagt cggaccccaa aaaactatcc aaatgctggc	2520
ctgaccagga actactgcag gaatccagat gctgagattc gcccttgggtg ttataccatg	2580
gatcccagtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacacaat gtctgggtgac agaatcaagt	2640
gtccttgaaa ctctcacagt ggtcccagat ccaagcacac aggccttcttc tgaagaagca	2700
ccaacggagc aaagtccga ggtccaggac tgcctaccatg gtgatggaca gagttatcga	2760
ggctcattct ccaccactgt cacaggaagg acatgtcagt cttggtcctc tatgacacca	2820
cactggcatc agaggacaac agaattattat ccagatgggtg gcctgaccag gaactactgc	2880
aggaatccag atgctgagat tcgcccttgg tgttatacca tggatcccag tgtcaggtgg	2940
gagtactgca acctgacaca atgtccagtg acagaatcaa gtgtcctcgc aacgtccatg	3000
gctgtttctg aacaagcacc aatggagcaa agccccgggg tccaggactg ctaccatggt	3060
gatggacaga gttatcgagg ttcatctctc accactgtca caggaaggac atgtcagtct	3120
tggctcctta tgacaccaca ctggcatcag aggaccatag aatactaccc aaatggtggc	3180
ctgaccaaga actactgcag gaatccagat gctgagattc gcccttgggtg ttataccatg	3240
gatcccagag tcagatggga gtactgcaac ctgacacaat gtgtgggtgat ggaatcaagt	3300
gtccttgcaa ctcccatggt ggtcccagtt ccaagcagag aggttctctc tgaagaagca	3360
ccaactgaaa acagccctgg ggtccaggac tgcctaccaag gtgatggaca gagttatcga	3420
ggcacattct ccaccactat cacaggaaga acatgtcagt cttggttgtc tatgacacca	3480
catcggcac caggatccc attacgctat ccaaatgctg gcctgaccag gaactattgc	3540
agaaatccag atgctgagat tcgcccttgg tgttacacca tggatcccag tgtcaggtgg	3600
gagtactgca acctgacaca atgtccagtg acagaatcaa gtgtcctcac aactcccacg	3660
gtgggtcccg ttccaagcac agaggtcctt tctgaacaag caccacctga gaaaagccct	3720
gtgggtccagg attgctacca tggatgatga cagagttatc gaggcacatc ctccaccact	3780
gtcacaggaa ggaactgtca gtcttgggtca tctatgatac cacactggca tcagaggacc	3840
ccagaaaact acccaaatgc tggcctgacc aggaactact gcaggaatcc agattctggg	3900
aaacaacctt ggtgttacac gactgatcca tgtgtgaggt gggagtactg caacctgaca	3960
caatgctcag aaacagaatc aggtgtctta gagactccca ctgttgttcc ggttccaagc	4020
atggaagctc attctgaagc agcaccaact gagcaaacct ctgtgggtcca gcagtgtctac	4080
catggtaatg gacagagtta tcgaggcaca ttctccacca ctgtcacagg aaggacatgt	4140



caatcttggg catccatgac accacaccag cataagagga ccccgaaaa ccacccaaat 4200  
gatgacttga caatgaacta ctgcaggaat ccagatgctg acacaggccc ttggtgtttt 4260  
accatggacc ccagcgtcag gcgggagtac tgcaacctga cgcgatgctc agacacagaa 4320  
gggactgtgg tcacacctcc gactgttata ccggttccaa gcctagaggc tccttctgaa 4380  
caagcatcct cttcatttga ttgtgggaag cctcaagtgg agccaaagaa atgtcctgga 4440  
agcattgtag gtgggtgtgt ggccccacca cttcctggc cctggcaagt cagtcttaga 4500  
acaaggtttg gaaagcactt ctgtggaggc accttaatat cccagagtg ggtgctgact 4560

gctgcttgct gcttgagac gttctcaagg cttccttct acaaggtcat cctgggtgca 4620  
caccaagaag tgaatctga atctcacgtt caagaaatag aagtgtctag gttgttcttg 4680  
gagcccatag gagcagatat tgccttgcta aagctaagca ggccctgcat catcactgac 4740  
aaagtaatcc cagcctgtct gccgtctcca aattacgtga tcaccgtctg gactgaatgt 4800  
tacatcactg gctggggaga aacccaaggt acctttgggg ctggccttct caaggaagcc 4860  
cagcttcattg tgattgagaa tacagtgtgc aatcactacg agtttctgaa tggaagagtc 4920  
aatccaccg agctctgtgc tgggcatttg gccggaggca ctgacagatg ccagggtgac 4980

agtggagggc ctgtggtttg cttcgacaag gacaaatata ttttacgagg aataacttct 5040  
tggggtcctg gctgtgcatg cccaataag cctggtgtct atgttcgtgt ttcaagcttt 5100  
gtcacttggg ttgaggaggt gatgagaaat aattaattga acaagagaca gagtgaagca 5160  
ttgactcacc tagaggctag aatgggggta gggatttagc acgctggaaa taacggacag 5220  
taatcaaagc aagacactgt cccagctac caactatgcc aaacctcagc atttttggta 5280  
ttattgtgta taagcttttc ccgtctgact gctgggttct ccaataaggt gacatagcta 5340  
tgccatttgt taaaaataaa ctctgtactt attttgattt 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

```

agccttgcct ttgaaatgtt ccagttggaa cattgctggg cagcgtgcaa acaggagcga      60
acgtcagccg gggcggcagg gggcagcaga cccacactt tgtccatgcc tcaggtggga      120
ggaagtgtcc ggctccagaa acctgccgcg ggctttatcc caagcgactt cagccagcag      180

acggttcattg tctgaggct gcaaaatacg agttctgcca tcacgctga caaagtcac      240
ccagtttgtc tgccatcccc aaattatgcg atcgccaacc agactgaatg ttatgtcact      300
ggctggggag aaacccaagc actacctgag caaagccatg tgggccagga ttgctacat      360
ggtgatggac agagttatca aggcacatcc tccaccactg tcacaggaag gacctgcaa      420
gcttggtcat ctatggaacc acatcagcat aatagaacca cagaaaacta cccaaatgct      480
ggcttgatca ggaactactg caggaatcca gatcctgtgg cagcccccta ttgttatacg      540
atggatccca atgtcaggtg ggagtactgc aacctgacac aatgctcaga cgcagaaggg      600

actgccgtcg cacctecgaa tgtcaccccg gttccaagcc tagaggctct ttcgaacaa      660
gcaccgactg agcaaagccc tggggtgcag gattgctacc acggtaatgg acagattat      720
cgaggcacat acttcaccac tgtgacagga agaacctgcc aagcttggtc atctatgaca      780
ccacattctc atagtcgtac ccagaaaaac tacccaaatg gtggcttgat caggaactac      840
tgcaggaatc cagatcctgt ggcagcccct tattgttata ccatggatcc caatgtcagg      900
tgggagtact gcaacctgac acaatgctca gacgcagaag ggactgccgt cgcacctccg      960
aatgtcacc cggttccaag cctagaggct cttccgaac aagcacggac tgagcaaagg      1020

cctgggggtgc aggagtgtca ccacggtaat ggacagagtt atcaggcac atacttcacc      1080
actgtgacag gaagaacctg ccaagcttgg tcatttatga caccacattc tcatagtct      1140
accccagaaa actaccaaa tgggtggcttg atcaggaact actgcaggaa tccagatcct      1200
gtggcagccc cttattgtta taccatggat ccaaatgtca ggtgggagta ctgcaacctg      1260
acacaatgct cagacgcaga ggggactgcc gtcgcacctc cgactgtcac cccggttcca      1320
agcctagagg ctctttctga gcaagcaccc actgagcaaa ggcctggggg gcaggagtgc      1380
taccaggta atggacagag ttatcgaggc acatacttca ccactgtgac aggaagaacc      1440

tgccaagctt ggicattctat gacaccgcac tctcatagtc ggaccccgga aaactacca      1500
aatggtggct tgatcaggaa ctactgcagg aatccagatc ctgtggcagc cccttattgt      1560
tatacatgg atcccaatgt caggtgggag tactgcaacc tgacacaatg ctgacagca      1620
gaagggactg ccgtgcgacc tccgaatgtc acccgggttc caagcctaga ggctccttc      1680

```

gaacaagcac cgactgagca aaggcctggg gtgcaggagt gctaccacgg taatggacag	1740
agttatcgag gcacatactt caccactgtg acaggaagaa cctgccaagc ttggtcatct	1800
atgacaccgc actctcatag tcggaccccg gaaaactacc caaatggtgg ctatgatcagg	1860
aactactgca ggaatccaga tcctgtggca gccccttatt gttatacgat ggatcccaat	1920
gtcaggtggg agtactgcaa cctgacacaa tgcctcagacg cagaaggacg tgccgtcgca	1980
cctccgaatg tcaccccggt tccaagccta gaggtcctt ccgaacaagc accaactgag	2040
caaaggcctg ggntgcagga gtgctacat ggtaatggac agagtatcg aggcacatac	2100
ttcaccactg tgacaggaag aacctgccaa gcttgggtcat ctatgacacc gcactctcat	2160
agtcggaccc cggaaaacta cccaaatggt ggcttgatca ggaactactg caggaatcca	2220
gatcctgtgg cagcccctta ttgttatacc atggatccca atgtcaggtg gnagtactgc	2280
aacctgacac aatgctcaga cgcagaaggg actgccgtcg cacctccgac tgtaccccg	2340
gttccaagcc tagaggctcc ttcgagcaag gcaccgactg agcaaaggcc tgggntgcag	2400
gagtgtacc acggtaatgg acagagtta ctaggcacat acttcaccac tgtgacagga	2460
agaacctgcc aagcttggtc atctatgaca ccgcactctc atagtcggac cccggaaaac	2520
tacccaaatg gtggcttgat caggaactac tgcaggaatc cagatcctgt ggcagcccct	2580
tattgttata cgatggatcc caatgtcagg tgggagtact gcaacctgac acaatgctca	2640
gacgcagaag ggactgccgt cgcacctccg aatgtcaccc cggttccaag cctagaggct	2700
ccttccgaac aagcaccgac tgagcaaagg cctgggggtgc aggagtgcta ccacggtaat	2760
ggacagagtt atcgaggcac atacttcacc actgtgacag gaagaacctg ccaagcttgg	2820
tcatctatga caccgcactc tcatagtcgg accccggaaa actacccaaa tgggtggcttg	2880
atcaggaact actgcaggaa tccagatcct gtggcagccc cttattgtta taccatggat	2940
cccaatgtca ggtgggagta ctgcaacctg acacaatgct cagacgcaga agggactgcc	3000
gtcgcacctc cgaatgtcac cccggttcca agcctagagg ctccttctga gcaagcacca	3060
actgagcaaa ggcttggggt gcaggagtgc taccacagta atggacagag ttatcgaggc	3120
acatacttca ccaactgtgac aggaagaacc tgccaagctt ggtcatctat gacaccacac	3180
tctcatagtc ggaccccaga aaactacca aatgctggct tggtaagaa ctactgccga	3240
aatccagatc ctgtggcagc ccttgggtgt tatacaacgg atcccatgt caggtgggag	3300
tactgcaacc tgacacgatg ctcatatgca gaagggactg ctgtcatgcc tccaaatatt	3360
attccggttc caagcctaga ggcttttctt gaacaagaac ctactgagga aacccccggg	3420
gtacaggagt gctactacca ttatggacag agttatcgag gcacatactc caccactgtt	3480

acaggaagaa cttgccaagc ttggatcatct atgacaccac accagcatag tcggacccca 3540

aaaaactatc caaatgctgg cctgaccagg aactactgca ggaatccaga tgctgagatt 3600

cgcccttggg gttataccat ggatcccagt gtcagggtggg agtactgcaa cctgacacaa 3660

tgtctggatga cagaatcaag tgtccttgaa actctcacag tgggccaga tccaagcaca 3720

caggcttctt ctgaagaagc accaacggag caaagtcccg aggtccagga ctgctacat 3780

ggtgatggac agagttaatcg aggtcattc tccaccactg tcacaggaag gacatgtcag 3840

tcttggctct ctatgacacc acactggcat cagaggacaa cagaatatta tccagatggg 3900

ggcctgacca ggaactactg caggaatcca gatgtgaga ttgcacctg gtgttatacc 3960

atggatccca gtgtcagggt ggagtactgc aacctgacac aatgtccagt gacagaatca 4020

agtgtcctcg caacgtccat ggctgtttct gaacaagcac caatggagca aagccccggg 4080

gtccaggact gctaccatgg tgatggacag agttatcgag gttcattctc caccactgtc 4140

acaggaagga catgtcagtc ttggctctct atgacaccac actggcatca gaggaccata 4200

gaatactacc caaatgggtg cctgaccaag aactactgca ggaatccaga tgctgagatt 4260

cgcccttggg gttataccat ggatcccaga gtcagatggg agtactgcaa cctgacacaa 4320

tgtgtggatga tggaatcaag tgtccttgca actcccatgg tgggccagt tccaagcaga 4380

gaggttctt ctgaagaagc accaactgaa aacagccctg gggccagga ctgtaccaa 4440

ggtgatggac agagttaatcg aggcacattc tccaccacta tcacaggaag aacatgtcag 4500

tcttggttgt ctatgacacc acatcgcat cggaggatcc cattacgcta tccaaatgct 4560

ggcctgacca ggaactatg cagaaatcca gatgtgaga ttgcacctg gtgttacacc 4620

atggatccca gtgtcagggt ggagtactgc aacctgacac aatgtccagt gacagaatca 4680

agtgtcctca caactcccag ggtgttccg gttccaagca cagaggctcc ttctgaacaa 4740

gcaccacctg agaaaagccc tgtgttccag gattgtacc atggtgatgg acagattat 4800

cgaggcacat cctccaccac tgtcacagga aggaactgtc aatcttggtc atctatgata 4860

ccacactggc atcagaggac ccagaaaaac taccctaatg ctggcctgac caggaactac 4920

tgcaggaatc cagattctgg gaaacaaccc tgggtgttaca cgactgatcc atgtgtgagg 4980

tgggagtact gcaacctgac acaatgtca gaaacagaat cagggtgcct agagactccc 5040

actgttgttc cggttccaag catggaagct cattctgaag cagcaccaac tgagcaaacc 5100

cctgtgttcc agcagtgtca ccatggtaat ggacagagtt atcgaggcac attctccacc 5160

actgtcacag gaaggacatg tcaatcttgg tcatccatga caccacacca gcataagagg 5220



accccgga aa accaccaaa tgatgacttg acaatgaact actgcaggaa tccagatgct 5280  
 gacacaggcc ctgggtgttt taccatggac ccagcgtca ggcgggagta ctgcaacctg 5340  
 acgcatgct cagacacaga agggactgtg gtcacacctc cgactgttat cccggttcca 5400  
 agcctagagg ctctttctga acaagcatcc tcttcatttg attgtgggaa gcctcaagtg 5460  
 gagccaaaga aatgtcctgg aagcattgta ggtgggtgtg tggcccaccc acattcctgg 5520  
 ccctggcaag tcagtcttag aacaaggttt ggaaagcact tctgtggagg caccttaata 5580  
 tccccagagt ggggtgctgac tgctgcttgc tgcttgagaga cgttctcaag gccttccttc 5640  
  
 tacaaggta tctgggtgc acaccaagaa gtgaatctcg aatctcatgt tcaagaaata 5700  
 gaagtgtcta ggttgttctt ggagccata ggagcagata ttgccttgct aaagctaagc 5760  
 aggcctgcca tcatcactga caaagtaatc ccagcctgtc tgccgtctcc aaattacgtg 5820  
 atcaccgct ggactgaatg ttacatcact ggctggggag aaaccaagg tacctttggg 5880  
 gctggccttc tcaaggaagc ccagcttcat gtgattgaga atacagtgtg caatcactac 5940  
 gagtttctga atggaagagt caaatccact gagctctgtg ctgggcattt ggccggaggc 6000  
 actgacagat gccagggtga caatggaggg cctgtggttt gcttcgacaa ggacaaatac 6060  
  
 attttacgag gaataacttc ttggggtcct ggctgtgcat gcccataa gcctggtgtc 6120  
 tatgttcgtg tttcaagctt gtgcacttgg attgaggag tgatgagaaa taattaattg 6180  
 aacaagagac agagtgaagc attgactcac ctgaggcta gaatgggggt agggatttag 6240  
 cagctggaa ataacggaca gtaatcaaac gaagacactg tccccagcta ccaactatgc 6300  
 caaacctcag ctttttgggt attattgtgt ataagctttt cctgtctgac tgctgggttc 6360  
 tccaataagg tgacatagct atgccatttg 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 uccaggauua 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 ggauugcuaa 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 gccagcuua 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 cuuggucaua uauga	25
<210> 23	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 23	
ccugccaagc uuggucauca 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 caaaugcua 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 aggaauccea 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  
 acugcaggaa uccagaugca guggc 25  
  
 <210> 34

<211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 34  
 ugcaggaau 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  
 uguuaccccg 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	
uaccccgguu ccaagccuaa aggct	25
<210> 44	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 44	
gugcuaccau gguaauggaa agagt	25
<210> 45	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 45	
ugcuaccaug guaauggaca gagg	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  
 ccaugguaau ggacagagua aucga 25

<210> 51  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 51  
 caugguaug gacagaguua ucgag 25

<210> 52  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 52  
 augguaaugg 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 agaguuauca aggca 25  
  
 <210> 55  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 55  
 guaauggaca gaguuauca ggcac 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 cgcac 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

agcccccuaau 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 uuaucaagga 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  
 acagaguau caaggcaca 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  
 aagaacuacu 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 ugguguuaa acaac	25
<210> 82	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 82	
ggcagccccc ugguguuaua caaca	25
<210> 83	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 83	
gcagccccc uu gguguuauaa aacag	25
<210> 84	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 84	
cagccccc ugg uguuauaca acaga	25
<210> 85	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 85	
agccccc ugg uguuauacaa cagat	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

cccuuggug 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 ugcaaccuga 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 gcua 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 gacacgauga 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  
 ccugacacga ugcucagaua cagaa 25

<210> 100  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 100

cugacacgau gcucagauga agaag	25
<210> 101	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 101	
ugacacgaug cucagaugca gaag	25
<210> 102	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 102	
gacacgaugc ucagaugcaa aaagg	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 agaugcagaa uggac	25
<210> 105	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 105	
ugcuacuacc auuauaggaca gagtt	25
<210> 106	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 106	
gcuacuacca uuauggacaa 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	
uacuaccuu auggacagaa uuacc	25
<210> 109	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 109	
acuaccauua uggacagaga uaccg	25
<210> 110	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 110  
 cuaccauuau ggacagagua accga 25  
 <210> 111  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 111  
 uaccuuuug gacagaguua ccgag 25  
  
 <210> 112  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 112  
 accauuauagg 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 gccaagcuua gucat 25  
 <210> 119  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 119  
 gaagaacuug ccaagcuuga ucatc 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	
cuugccaagc uuggucaua augac	25
<210> 126	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 126	
uugccaagcu uggucaucua ugaca	25
<210> 127	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 127	
ugccaagcuu ggucacuaa 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 ccacaccaga auagt 25  
 <210> 134  
 <211> 25

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 134  
 cuaugacacc acaccagcaa agucg 25  
 <210> 135  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 135  
 gucggacccc agaaaacuaa ccaaa 25  
 <210> 136  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 136  
 ucggacccca 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 gcccuaggua uuaca 25

<210> 139	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 139	
cugagauucg ccuugguga uacac	25
<210> 140	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 140	
gagauucgcc cuugguguua cacca	25
<210> 141	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 141	
agauucgccc uugguguuaa accat	25
<210> 142	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 142	
uucgcccug 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 uggaucctaa uguca	25
<210> 148	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic  
 <400> 148  
 gaaaucaagug uccuugcaaa ucua 25  
 <210> 149  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 149  
 aaaucaagugu 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  
 auggacagag 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 ccauggauca 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  
 guuguuauacc auggauccea 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 caca 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

gggaguacug caaccugaca caatg	25
<210> 163	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 163	
ggcuguuucu 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 caaauagguga 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  
 gaagaagcac 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	
aggugaugga cagaguuaa 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	
ccaccacuau 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	
accacuauc 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  
 cacuaucaca 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 acaugucaga 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 ucagucuuga ucgc 24

<210> 202  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 202  
 aagaacaugu cagucuugga cguc 24

<210> 203  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 203  
 agaacauguc agucuuggua guca 24

<210> 204  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 204  
 ggcaucggag gaucuccauua uaca 24

<210> 205  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 205  
acuaucacaaa ugcuggccua accag 25  
<210> 206  
<211> 25  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic  
<400> 206  
gcacagagggc 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  
 cugaacaagc accaccugaa aaaag 25

<210> 213  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 213  
 ugaacaagca ccaccugaga aaagc 25

<210> 214  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 214  
 gaacaagcac caccugagaa aagcc 25

<210> 215  
 <211> 25

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 215  
 aacaagcacc 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 ugagaaaaga ccug 24  
 <210> 218  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 218  
 agcaccaccu gagaaaagca 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  
 gccucuguggu ccaggauuga uacca 25  
 <210> 221  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 221  
 cuguggucca ggauugcuaa 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 cuggcaucaaggac	25
<210> 236	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 236	
auaccacacu ggcaucagaa gaccc	25
<210> 237	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 237	
agaggacccc agaaaacuaa ccaaa	25
<210> 238	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 238	
gaggacccca gaaaacuaca caaa	24
<210> 239	

<211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 239  
 agaacuacug caggaaucga gauc 24  
 <210> 240  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 240  
 acuacugcag gaauccagaa 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  
 acugcaggaa 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	
ugcaggauc 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	
gggaaacaac ccugguguua caca	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

ugugugaggu gggaguacua 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

ugagguggga guacugcaaa cugac 25

<210> 253

<211> 24

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 253  
 cugacacaau 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 aauc 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  
 cacaauugcuc agaaacagaa ucagg 25  
 <210> 258

<211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 258  
 acaaugcuca gaaacagaaa cagg 24

<210> 259  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 259  
 caaugcucag aaacagaaau aggg 24

<210> 260  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 260  
 aaugcucaga aacagaauca ggug 24

<210> 261  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 261  
 augcucagaa acagaaucaa gugc 24

<210> 262  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 262

ugcucagaaa cagaaucaga ugucc	25
<210> 263	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 263	
cucagaaaca gaauaggua 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	
gaaacagaa caggugucca agaga	25
<210> 267	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 267	
aaacagaauc agguguccua gagac	25
<210> 268	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 268	
aacagaauc 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	
gagacuccca 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	
cucauucuga 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  
 ucugaagcag caccaacuga gcaaa 25

<210> 286  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 286	
cugaagcagc accaacugaa caaac	25
<210> 287	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 287	
ugaagcagca 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	
acauucucca ccacugucac 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  
 gucacaggaa ggacauguca auc 23  
  
 <210> 298  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 298  
 ucacaggaag gacaugucua 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 uggc 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	

aggacauguc aaucuuggua aucca	25
<210> 306	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 306	
ggacauguca aucuugguca ucca	24
<210> 307	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 307	
gacaugucaaa ucuuggucaaa 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	
caugucaaauc uuggucauca augac	25
<210> 310	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	



<220><223> Synthetic  
 <400> 310  
 augucaaucu uggucaucca 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  
 caaucuuggu 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 uccaugacaa 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	
acaaugaacu acugcaggaa uccag	25
<210> 320	

<211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 320  
 caaugaacua 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 gcaggaauc 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	
caggcccuug guguuuaca augga	25
<210> 326	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 326	
cuugguguuu uaccauggaa ccag	25
<210> 327	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 327	
uugguguuuu accauggaca ccagc	25
<210> 328	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 328	
ugguguuuuu 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	
guuuuacc au 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 accugacga 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 ugacgcgaa cucag 25  
 <210> 336  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 336  
 ugcaaccuga cgcaugcua 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 ucgc 24

<210> 342  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 342  
 gcauccucuu cauuugauua uggga 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	
auccucuca uuugauugua ggaag	25
<210> 345	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 345	
uccucucau uugauuguga gaagc	25
<210> 346	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 346	
ccucucauu ugauugugga aagcc	25
<210> 347	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 347	
cuucauuuga uugugggaaa 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 uggaagcca caag	24
<210> 351	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 351	
auuugauugu gggaagccua 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 ggaagcaua 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  
 agaacaaggu uuggaaagca cuuc 24  
 <210> 359  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 359  
 gaacaagguu uggaaagcaa uucg 24  
 <210> 360  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 360  
 aacaagguuu ggaaagcaca ucug 24  
  
 <210> 361  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 361  
 acaagguuug gaaagcacua cugg 24  
 <210> 362  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 362  
 caagguuugg aaagcacuua ugugg 25

<210> 363  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 363  
 aagguuugga aagcacuuca 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	
cuuaauauucc 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	
caaggucauc 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 gccuugcuaa 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 gcuaaagcua agcag 25  
  
 <210> 379  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 379  
 uauugccuug cuaaagcuaa 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  
 ggacugaug uuacaucaca ggcg 24



<210> 382  
 <211> 25  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 382  
 gacugaaugu uacauacua 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 ugggg 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	
gaaaccaag 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 cagaguuaa 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

auggacagag 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  
 auggacagag uaucaagga gcagccgaaa ggcugc 36  
 <210> 401

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

caaucuugga ccacauaggcu 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	
gguaguaauc 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

accuuguag caauccugga 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 ccuuccu 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 ccaagcuugg caggucc 27

<210> 423  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 423  
 gucauugaug 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	
auguuuangu ggugucauag augacca	27
<210> 426	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 426	
gccaguauuu gguaguuuu 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 cauugggua guuuucu	27
<210> 429	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 429	
uucauuauca agccagcauu ugguuag	27
<210> 430	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 430	
guucaugauc aagccagcau uugggua	27
<210> 431	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 431	
agcauuugga uuccugcagu aguucan	27
<210> 432	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 432	
ccacaucauc uggaauccug 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 cugcgucuga 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 gaaccggggu 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  
 gccucuaggc uuggaaccgg gguaaca 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 cauuaacaug guagcac 27

<210> 447  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 447  
 auaacucugu ccuuuacau gguagca 27

<210> 448  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 448	
gauaaauucug 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	
ucgauuacuc 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 accaugg	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 acucugucca uuaccu 27

<210> 455  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 455  
 gugccugau aacucugucc auuacca 27

<210> 456  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 456  
 cugugucagu gguggaguau gugccu 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  
 cuaugugagu guggugucau agaugac 27  
 <210> 461  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 461  
 ccaguuacag ugguggagua ugugccu 27  
 <210> 462  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 462  
 aucccucgua uaacaauaag gggcugc 27

<210> 463  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 463  
 gauccuucgu auaacaauaa ggggcug 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

guaugugccu ugauaacucu guccauu	27
<210> 468	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 468	
aguauuugcc uugauaacuc uguccau	27
<210> 469	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 469	
aaguaugugc cuugauaacu cugucca	27
<210> 470	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 470	
gaaguuugug ccuugauaac ucugucc	27
<210> 471	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 471	
ugaaguaugu 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 ggcaguagu cuugauc 27  
  
 <210> 475  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 475  
 aucuguauuu 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 ggauuucggc aguaguu

27

<210> 479

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 479

uguauuacac caaggggcug ccacagg

27

<210> 480

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 480

uuguauaaca ccaaggggcu gccacag

27

<210> 481

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 481

guuguuuuac accaaggggc ugccaca

27

<210> 482

<211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 482  
 uguuguauaa 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  
 ucuguuguau aacaccaagg ggcugcc 27  
 <210> 485  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 485  
 aucuguugua uaaccaag 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 uacucucc 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  
 caucuagca ucgugucagg uugcagu 27  
 <210> 497  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 497  
 ugcauuagag 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  
 uucuguaucau gagcaucgug ucagguu 27  
 <210> 500  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 500  
 auucuaucau ugagcaucgu gucaggu 27  
 <210> 501

<211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 501  
 cauucugcau cugagcaucg ugucagg 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  
 uccaauucugc aucugagcau cguguca 27

<210> 504  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 504  
 guccaauucug 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 uccaauaugg uaguagc	27
<210> 509	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 509	
cgguaucucu guccaauaag guaguag	27
<210> 510	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 510	
ucgguuacuc uguccauau gguagua	27
<210> 511	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 511	
cucgguacu cuguccauaa ugguagu	27
<210> 512	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 512	
ccucguuac ucuguccaua augguag	27
<210> 513	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 513	
gugacugugg uggaguaugu gccucgg	27
<210> 514	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 514	
aguucuuccu gugacagugg uggagua	27
<210> 515	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 515  
 accaauucuug 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  
 agauguccaa 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  
 gugucuuga 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	
cugguuuggu 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 agaagac	27
<210> 533	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 533	
acuaauucugg 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 uuucuggggg ccgacua 27

<210> 536  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 536  
 auuuguguag uuucuggggg uccgacu 27

<210> 537  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 537  
 ucaggucagc auuugguag uuucug 27

<210> 538  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 538  
 uguaaauacca 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 ccaaggcgcaucucag 27  
  
 <210> 541  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 541  
 augguuuuac accaaggcgcaucuca 27  
 <210> 542  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 542  
 uccauugugu aacaccaaggcgcauc 27  
 <210> 543  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 543  
 cuggguucca ugguguaaca ccaagg 27

<210> 544  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 544  
 acugguauc 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 ugaauuc	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 uccauc	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 augguauaac 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 ccaugguaua acaccaa 27  
 <210> 557  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 557  
 gacauuggga uccaugguau 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 ugcaguacu cccaucu 27

<210> 561  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 561  
 auuguuucag guugcaguac ucaccau 27

<210> 562  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 562  
 cauuguguca gguugcagua cucccau 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 ugcuguuuc gaaacag 27  
 <210> 565  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 565  
 uguccuuccu gaaacagugg uggagaa 27  
 <210> 566  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 566  
 augucuucc 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 cauuugggua guauucu 27

<210> 573

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 573

uucaguuggu 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

guuuuuaguu 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  
 ugcuguuuuc 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  
 ccaguucugu uuucaguugg ugcuuuu 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

uguucuuccu gugauagugg uggagag	27
<210> 587	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 587	
auguuuuucc 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	
gacauuuucu 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 cugacauuu cuuccug 27  
  
 <210> 601

<211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 601  
 gacgaucaag acugacaugu 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	
uuucuuaggu ggugcuuguu cagaagg	27
<210> 611	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 611	
uuuucucagg uggugcuugu 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	
gcuuuucuca gguggugcuu guucaga	27
<210> 614	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 614	
ggcuuuucuc agggugugcu uguucag	27
<210> 615	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic  
 <400> 615  
 gggcuuuucu cagguggugc uuguuca 27

<210> 616  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 616  
 caggguuuuu cucagguggu gcuuguu 27

<210> 617  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 617  
 acaggucuuu ucucaggugg ugcuuu 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 cucaggu 27

<210> 620  
 <211> 27

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 620  
 ugguaucaa ccuggaccac agggcuu 27  
 <210> 621  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 621  
 ccauguuagc 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 guaucauaga ugaccaa	27
<210> 629	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 629	

augccugugu gguaucuaug augacca	27
<210> 630	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 630	
gaugcuagug ugguaucaua gaugacc	27
<210> 631	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 631	
ugaugucagu gugguaucau agaugac	27
<210> 632	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 632	
cugauuccag ugugguauca 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 agugugguau 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 gguaucua 27

<210> 637

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 637

uuugguuagu uuucuggggg 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 uggauuccug caguagu 27

<210> 642  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 642  
 uuuccugaau 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 cagaauccugg auuccug 27  
 <210> 647  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 647  
 uuuguaaca ccagguugu uucccag 27  
 <210> 648  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 648



guuguuuuac accagguug 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  
 accuguuuucu guuucugagc auugugu 27  
 <210> 659  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 659  
 caccuuauuc uguuucugag caugug 27  
 <210> 660  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 660  
 acaccugauu cuguuucuga gcuuugu 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 uucuguuucu 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 gugggagucu 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	
acugguacaa 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  
 caguugugc 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 uggugcugcu ucagaau 27  
 <210> 686  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 686  
 guuuguucag uggugcugc 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  
 gggguuugcu caguuggugc ugcuuca 27

<210> 690  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 690  
 ucuggucauu 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 ccuuccugug acagugg	27
<210> 695	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 695	
gauugucaug uccuuccugu 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 ugugaca	27
<210> 699	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 699	
accaauauug 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 aagaugaca uguccuu 27  
 <210> 707  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 707  
 caugguugac caagaugac auguccu 27  
 <210> 708  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 708  
 ucauguauga ccaagauga caugucc 27  
 <210> 709  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 709  
 gucauugaug accaagaug 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	
gguguuaugg 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 aguagucau ugucagg 27  
  
 <210> 718  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 718  
 uggauuccug caguaguca 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 cauguc 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  
 aucgguaucu 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  
 gcuggugucc 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 gucagguugc 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 ucgcgucagg 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 gucccuucug 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  
 cuuccuacaa 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 cacaaucaaa ugaagag 27

<210> 748  
 <211> 27  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 748

uugagucuuc ccacaaucua augaaga 27

<210> 749

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 749

cuugaugcuu cccacaaucua 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 uucccacaa caaauga 27

<210> 752

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 752

uucgguucca cuugaggcuu cccacaa 27

<210> 753

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 753	
cuacauugcu uccaggacau uuucucg	27
<210> 754	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 754	
ccuacuauugc uuccaggaca uuucuuu	27
<210> 755	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 755	
cccuaauaug cuuccaggac auuucuu	27
<210> 756	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 756	
cccccuaca ugcuccagg acuuuuc	27
<210> 757	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 757	
cccccuaca augcuuccag gacuuu	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 uucaaaaccu 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  
 guucauuucu 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	
uuagcuuuag caaggcaua ucugcuu	27
<210> 775	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 775	
cuuaguuuuu 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  
 cagucucaaa gguaccuugg 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 uccauuacca 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  
 ugugguauca 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 uucuguuguc 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	
ggugauggac 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 gccaagcuu 19  
 <210> 818  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 818  
 gaaggaccug ccaagcuug 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  
 agaaaacuac ccaaaugcu 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 ugguugau	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 auccagaug	19
<210> 833	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 833	
acugcaggaa uccagaugc	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  
 guuaccccggu uucaagcc 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 gguaaugga	19
<210> 845	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 845	
ugcuaccaug gaauggac	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	
uaccaaggua 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  
 ccaugguaau 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 cagaguuau	19
<210> 854	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 854	
gguaauggac agaguuau	19
<210> 855	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 855	
guaauggaca gaguuau	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  
 agccccuuau uguuauacg 19  
 <210> 863  
 <211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 863  
 gccccuuuu guuauacga 19  
 <210> 864  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 864  
 ccaagccuag aggcuccuu 19  
  
 <210> 865  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 865  
 aggcuccuuc ugaacaagc 19  
 <210> 866  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 866  
 auggacagag uuaucaagg 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  
 acagaguau 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 ugccgaaau	19
<210> 876	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 876	
aagaacuacu gccgaauc	19
<210> 877	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	



<220><223> Synthetic  
 <400> 877  
 gaacuacugc cgaaaacca 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

ggcagccccc ugguguuau

19

<210> 883

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 883

gcagccccc u gguguuaua

19

<210> 884

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 884

cagccccc u guguuauac

19

<210> 885

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 885

agccccc ugg uguuauaca

19

<210> 886

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 886

gccccuuggu guuauacaa

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 cugacacga	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 cucagaugc 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 agaugcaga 19  
 <210> 905  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 905  
 ugcua cuacc 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 uauaggacag 19

<210> 908  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 908  
 uacuaccuu auaggacaga 19

<210> 909  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 909  
 acuaccuuu 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 gacagagu	19
<210> 912	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 912	
accuauuau gacagagu	19
<210> 913	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 913	
gagcacaua 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 gccaagcuu	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  
 aagaacuugc 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	
ugccaagcuu 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	
ucggacccca 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 gcccuuggu	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	
uucgcccug 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  
 gaaucaagug uccuugcaa 19

<210> 949  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 949  
 aaucaagugu 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  
 auggacagag 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	
ugguguuaua ccauggauc	19
<210> 956	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 956	
gguguuuauac cauggaucc	19
<210> 957	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 957	
guguuuauacc auggaucac	19
<210> 958	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic  
 <400> 958  
 ucagauggga 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 uggaucag 19  
 <210> 969  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 969  
 acaccacacu ggcaucaga 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 caauggug 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 agcaccaac	19
<210> 976	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 976	
uucugaagaa gcaccaacu	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 accaacuga 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  
 aggugaugga cagaguau 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  
 ccaccacuau cacaggaag 19

<210> 989  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 989  
 caccacuauc acaggaaga 19

<210> 990  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 990  
 accacuauc caggaagaa 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	
uaucaacagga agaacaugu	19
<210> 996	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 996	
aucacaggaa 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 gaucaccau 19  
 <210> 1005  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1005  
 acuaucacaa 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  
 cugaacaagc accaccuga 19

<210> 1013  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1013  
 ugaacaagca ccaccugag 19

<210> 1014  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1014  
 gaacaagcac caccugaga 19

<210> 1015  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 1015	
aacaagcacc 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 gagaaaaagc	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  
 cuuggucauc uaugauacc 19  
 <210> 1026  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1026  
 uuggucaucu augauacca 19  
 <210> 1027  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1027  
 uggucaucua ugauaccac 19  
 <210> 1028  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1028  
 ggucaucuau gauaccaca 19  
 <210> 1029  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1029  
 gucaucaug auaccacac 19



<210> 1030	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1030	
ucaucauga uaccacacu	19
<210> 1031	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1031	
caucaugau 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	
ucaugauac 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  
 acugcaggaa uccagauuc 19  
 <210> 1043  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1043  
 cugcaggaa ccagauucu 19  
 <210> 1044  
 <211> 19  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1044	
ugcaggaau cagauucug	19
<210> 1045	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1045	
gcaggaaucc agauucugg	19
<210> 1046	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1046	
ggaauccaga uucugggaa	19
<210> 1047	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1047	
gggaaacaac ccugguguu	19
<210> 1048	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1048	
ggaaacaacc cugguguua	19
<210> 1049	

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1049  
 ugugugaggu 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 gcucagaaa	19
<210> 1054	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1054	
ugacacaaug cucagaaac	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 aacagaau 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 cagaauca 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  
 gaaacagaau 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 uccuagaga 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 agcagcacc	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  
 ucugaagcag caccaacug 19  
 <210> 1086  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1086  
 cugaagcagc accaacuga 19  
  
 <210> 1087

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1087  
 ugaagcagca 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	
gucacaggaa 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 aaucuuugu	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  
 gacauguca 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 ggucaccca 19  
 <210> 1112  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1112  
 gucaaucuug gucaccac 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  
 caaucuuggu cauccauga 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	
gacaaugaac uacugcagg	19
<210> 1119	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1119	
acaaugaacu 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 ugcaggau 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 caggaauc 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	
caggcccuug 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	
ugguguuuuu 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 ggaccccag 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 cgcgauugu	19
<210> 1137	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1137	
ccugacgcga ugcucagac	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  
 auccucuca uuugauugu 19  
 <210> 1145  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1145  
 uccucucau uugauugug 19  
 <210> 1146  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1146  
 ccucucauu 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  
 ucuuuugauu gugggaagc 19

<210> 1150  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1150  
 cauuugauug uggaagcc 19

<210> 1151  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1151  
 auuugauugu gggaagccu 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 ggaagcau	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	
agaacaaggu uuggaaagc	19
<210> 1159	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1159	
gaacaagguu uggaaagca	19
<210> 1160	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1160	
aacaagguuu ggaaagcac	19
<210> 1161	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1161	
acaagguuug gaaagcacu	19
<210> 1162	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1162	
caagguuugg aaagcacuu	19
<210> 1163	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1163  
 aagguuugga 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	
caaggucauc 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 ccuugcuaa 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	
gaaaccaag guaccuuug	19
<210> 1188	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1188	
gacaacagaa uuuuauccaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 1189	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1189	
uuggauaaua uucuguuguc gg	22
<210> 1190	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1190	
gacaacagaa uuuuaucca	19
<210> 1191	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1191	
cguuaaucgc guauauacg 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 auauggu	27
<210> 1195	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1195	
ggcgcguaua gucgcgcgua uagc	24
<210> 1196	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1196	

gacuaauacgc gcgacuauac gcgccuc	27
<210> 1197	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 1197	
gcagccgaaa ggcugc	16