



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년09월19일

(11) 등록번호 10-1900588

(24) 등록일자 2018년09월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) *C07H 21/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7036618(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년12월08일
 심사청구일자 2017년01월24일
- (85) 번역문제출일자 2016년12월27일
- (65) 공개번호 10-2017-0003724
- (43) 공개일자 2017년01월09일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7034827
 원출원일자(국제) 2010년12월08일
 심사청구일자 2015년12월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/059578
- (87) 국제공개번호 WO 2011/072082
 국제공개일자 2011년06월16일
- (30) 우선권주장
 61/285,149 2009년12월09일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2004045543 A2
 Am J Nephrol., 2008, Vol.28, p.34-46
 KR1020070097495 A
 NATURE BIOTECHNOLOGY, 2008, VOL. 26, No. 4,
 p.431-442

- (73) 특허권자
 닛토덴코 가부시기가이샤
 일본국 오사카후 이바라키시 시모호즈미 1-1-2
- (72) 발명자
 진, 시아오메이
 미국 캘리포니아주 92054 오션사이드 비아 델 몬테 501 닛토 덴코 테크니컬 코포레이션
 유, 레이
 미국 캘리포니아주 92054 오션사이드 비아 델 몬테 501 닛토 덴코 테크니컬 코포레이션
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 김정태

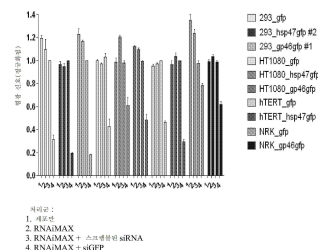
(54) 발명의 명칭 hsp47 발현의 조절

(57) 요약

본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자, 표적 유전자, 특히 열충격 단백질 47(hsp47)의 발현을 조절하기 위한 조성물, 방법 및 키트가 제공된다. 본 조성물, 방법 및 키트는 hsp47을 암호화하는 유전자, 예를 들어 인간 hsp47을 암호화하는 유전자를 조절하는 핵산 분자(예를 들어, 짧은 간섭 핵산(siNA), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중 가닥

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA) 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA))를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 개시된 조성물 및 방법은 또한 간 경화증, 폐 섬유증, 복막 섬유증 및 신장 섬유증과 같은 hsp47과 관련된 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/713 (2013.01)
C07H 21/00 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/317 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/531 (2013.01)
C12N 2320/30 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/372,072 2010년08월09일 미국(US)
 61/307,412 2010년02월23일 미국(US)

(72) 발명자

타카하시, 히로카즈

일본 064-0802 삿포로 추오쿠 사우스-2 웨스트-025
 1-6-205

타나카, 야스노부

일본 064-0804 삿포로 추오쿠 사우스-4 웨스트-25
 2-20-305

나이츠, 요시로

일본 064-0823 삿포로 추오쿠 노스-3 웨스트-30
 2-1-901

페인스타인, 엘레나

이스라엘 레호보트 하카멜 스트리트 13/55

아브킨-나훔, 셰런

이스라엘 네스 시오나 하크라뎀 스트리트 4

카린스키, 하갈

이스라엘 리손 리-지온 75701 하임 란다우 스트리트 1

메트, 이고르

이스라엘 레호보트 팔디 스트리트 9/1

에블리치, 샤이

미국 캘리포니아 94002 벨몬트 컨티넨탈스 웨이 1000

스쿼어즈, 엘리자베스, 씨.

미국 캘리포니아 94019 하프 문 베이 머틀 스트리트 229

첸, 닝

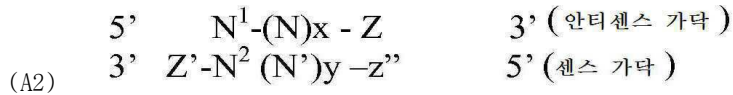
미국 캘리포니아주 92054 오션사이드 비아 델 몬테 501 닛토 덴코 테크니컬 코퍼레이션

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조 (A2)를 가진 이중 가닥 핵산 분자:



상기 구조 중, 각각의 N^1 , N 및 N' 는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 무염기성 모이어티, 역위 무염기성 모이어티, 탄화수소 모이어티 및 이들의 유도체, 테옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 테옥시리보뉴클레오타이드, 거울 뉴클레오타이드, 비염기쌍 뉴클레오타이드 유사체 및 2'-5' 뉴클레오타이드 간 포스페이트 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드; 가교된 핵산, 결합 변형된 뉴클레오타이드 및 염기 변형된 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 비정형 모이어티(unconventional moiety)이며;

각각의 $(N)_x$ 및 $(N')_y$ 는 각각의 연속적 N 또는 N' 가 공유 결합에 의해 인접한 N 또는 N' 에 결합된 올리고뉴클레오타이드이고;

각각의 x 및 y 는 독립적으로 17 내지 39의 정수이며;

$(N')_y$ 의 서열은 $(N)_x$ 의 서열과 상보성을 가지고, $(N)_x$ 의 서열은 서열번호 1의 hsp47 mRNA의 연속적 서열과 상보성을 가지며;

N^1 은 $(N)_x$ 에 공유 결합되며, 서열번호 1의 hsp47 mRNA의 서열에 미스매치되거나; 또는 서열번호 1의 hsp47 mRNA의 서열에 대한 상보적 DNA 모이어티이고;

N^1 은 천연 또는 변형된 유리딘, 테옥시리보유리딘, 리보티미딘, 테옥시리보티미딘, 아데노신 또는 테옥시아데노신으로부터 선택된 모이어티이며;

z'' 는 부재(absent)하거나, 또는 $N^2-(N')_y$ 의 5' 말단에서 공유 부착된 캡핑 모이어티이고;

각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 부재하거나, 또는 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에서 공유 부착된 1 내지 5개의 연속적 뉴클레오타이드, 연속적 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 이들의 조합이며; 그리고

상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 SERPINH1_45a(서열번호: 98 및 165)로서 기재된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서, N^1 , N^2 , N 및 N' 의 각각은 비변형된 리보뉴클레오타이드이고, 그리고 z'' , Z 및 Z' 는 부재하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 3

제1항에 있어서, Z 및 Z' 가 둘 다 존재하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 4

제3항에 있어서, Z 및 Z' 의 각각은 독립적으로 뉴클레오타이드 돌출부 또는 비-뉴클레오타이드 돌출부를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 5

제4항에 있어서, Z 및 Z' 의 각각은 독립적으로 비-뉴클레오타이드 돌출부를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 비-뉴클레오타이드 돌출부는 알킬 모이어티를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 비-뉴클레오타이드 돌출부는 C3OH, C3Pi, C3Pi-C3OH, C3Pi-C3Pi 및 C3Pi-C3P-C3OH로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 8

제1항에 있어서, z"는 존재하고 상기 센스 가닥의 5' 말단에 공유 부착된 캐핑 모이어티를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 9

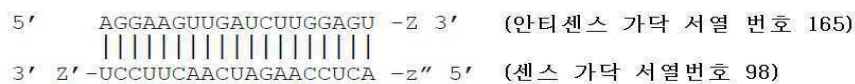
제8항에 있어서, 상기 캐핑 모이어티는 무염기성 리보스 모이어티, 역위 무염기성(inverted abasic) 리보스 모이어티, 역위 무염기성 테옥시리보스 모이어티, 무염기성 테옥시리보스 모이어티 및 이들의 변형; C6-이미노-Pi; 거울(mirror) 뉴클레오타이드; 5'OMe 뉴클레오타이드; 4',5'-메틸렌 뉴클레오타이드; 1-(β-D-테리트로푸라노실) 뉴클레오타이드; 4'-티오 뉴클레오타이드, 카보사이클릭 뉴클레오타이드; 5'-아미노-알킬 포스페이트; 1,3-다이아미노-2-프로필 포스페이트, 3-아미노프로필 포스페이트; 6-아미노헥실 포스페이트; 12-아미노도데실 포스페이트; 하이드록시프로필 포스페이트; 1,5-안하이드로헥시톨 뉴클레오타이드; 알파뉴클레오타이드; 트레오-펜토판라노실 뉴클레오타이드; 비고리 3',4'-세코 뉴클레오타이드; 3,4-다이하이드록시뷰틸 뉴클레오타이드; 3,5-다이하이드록시펜틸 뉴클레오타이드, 5'-5'-역위 무염기성 모이어티; 1,4-뷰탄다이올 포스페이트; 5'-아미노; 및 가교 또는 비가교 메틸 포스포네이트 및 5'-머캡토 모이어티로부터 선택되는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 캐핑 모이어티는 역위 무염기성 테옥시리보스 모이어티를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 구조를 가진, 이중 가닥 핵산 분자:



상기 구조 중, 각각의 " | "는 리보뉴클레오타이드들 사이의 염기 짝짓기를 표시하며;

각각의 A, C, G 및 U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 무염기성 모이어티, 역위 무염기성 모이어티, 탄화수소 모이어티 및 이들의 유도체, 테옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 테옥시리보뉴클레오타이드, 거울 뉴클레오타이드, 비염기쌍 뉴클레오타이드 유사체 및 2'-5' 뉴클레오타이드 간 포스페이트 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드; 가교된 핵산, 결합 변형된 뉴클레오타이드 및 염기 변형된 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 비정형 모이어티이고;

각각의 A, C, G 및 U는 인접한 A, C, G 또는 U에 공유 결합에 의해 연결되며;

각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 부재하거나, 또는 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에서 공유 부착된 1 내지 5개의 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 이들의 조합이고; 그리고 z"는 부재하거나, 또는 상기 센스 가닥의 5' 말단에서 공유 부착된 캐핑 모이어티이다.

청구항 12

제1항에 있어서, N¹, N², N 및 N' 중에서 선택되는 하나 이상은 변형 또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 당 모이어티를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 변형된 당 모이어티는 독립적으로 2'-O-메틸, 2'-메톡시에톡시, 2'-데옥시, 2'-플루오로, 2'-알릴, 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸], 4'-티오, 4'-(CH₂)₂-O-2'-가교, 2'-잠금 핵산 (locked nucleic acid) 및 2'-O-(N-메틸카바메이트)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오염기(nucleobase)를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오염기는 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 5-할로유라실 및 사이토신, 5-프로피닐 유라실 및 사이토신, 6-아조 유라실, 사이토신 및 티민, 5-유라실(슈도유라실(pseudouracil)), 4-티오유라실, 8-할로, 아미노, 티올, 티오알킬, 하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-트라이플루오로메틸 및 다른 5-치환된 유라실 및 사이토신, 7-메틸구아닌, 및 비고리뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 변형은 포스포다이에스터 백본(phosphodiester backbone)에 대한 변형을 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 포스포다이에스터 백본에 대한 변형은 포스포로티오에이트, 3'-(또는 -5')데옥시-3'-(또는 -5')티오-포스포로티오에이트, 포스포로다이트오에이트, 포스포로셀레네이트, 3'-(또는 -5')데옥시 포스포네에이트, 보라노 포스페이트, 3'-(또는 -5')데옥시-3'-(또는 5')아미노 포스포르아미데이트, 수소 포스포네이트, 보라노 포스페이트 에스터, 포스포르아미데이트, 알킬 또는 아릴 포스포네이트 및 포스포트라이에스터 또는 포스포러스 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 19

제11항에 있어서, 상기 센스 가닥(서열번호 98)은 5'에서 3' 방향으로 위치 15, 16, 17 및 18, 또는 15, 16, 17, 18 및 19에 있는 2'5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비-뉴클레오타이드 모이어티, 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함하거나; 또는

상기 안티센스 가닥(서열번호 165)은 2'-O-메틸 당 변형된 피리미딘 및 또는 퓨린, 5'에서 3' 방향으로 위치 5, 6, 7 또는 8에 있는 2'5' 뉴클레오타이드, 및 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비-뉴클레오타이드 모이어티를 포함하거나; 또는

상기 센스 가닥(서열번호 98)은 5'에서 3' 방향으로 위치 15, 16, 17 및 18, 또는 15, 16, 17, 18 및 19에 있는 2'5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비-뉴클레오타이드 모이어티, 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함하고, 그리고 상기 안티센스 가닥(서열번호 165)은 2'-O-메틸 당 변형된 피리미딘 및 또는 퓨린, 5'에서 3' 방향으로 위치 5, 6, 7 또는 8에 있는 2'5' 뉴클레오타이드, 및 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비-뉴클레오타이드 모이어티를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 센스 가닥(서열번호 98)은 5'에서 3' 방향으로 위치 15, 16, 17, 18 및 19에 있는 2'5' 리보뉴클레오타이드, C3Pi 또는 C3OH 3' 말단 비-뉴클레오타이드 모이어티, 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 데옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 그리고 상기 안티센스 가닥(서열번호 165)은,

- a) 5'에서 3' 방향으로 위치 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에 있는 2'-O-메틸 당 변형된 리보뉴클

레오티드, 위치 7에 있는 2'5' 리보뉴클레오티드, 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단 돌출부; 또는

b) 5'에서 3' 방향으로 위치 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에 있는 2'-O-메틸 당 변형된 리보뉴클레오티드, 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단 돌출부; 또는

c) 5'에서 3' 방향으로 위치 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17 및 19에 있는 2'-O-메틸 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 7에 있는 2'5' 리보뉴클레오티드, 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단 돌출부; 또는

d) 5'에서 3' 방향으로 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 및 19에 있는 2'-O-메틸 당 변형된 리보뉴클레오티드, 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단 돌출부

를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 센스 가닥(서열번호 98)은 5'에서 3' 방향으로 위치 15, 16, 17, 18 및 19에 있는 2'5' 리보뉴클레오티드, C3OH 3' 말단 모이어티, 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하고; 그리고 상기 안티센스 가닥(서열번호 165)은 5'에서 3' 방향으로 위치 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에 있는 2'-O-메틸 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 7에 있는 2'5' 리보뉴클레오티드, 및 C3Pi-COH 3' 말단 돌출부를 포함하는, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 22

제11항에 있어서, 각각의 A, C, G 및 U를 인접하는 A, C, G 또는 U에 연결하는 각 공유 결합은 포스포다이에스터 결합인, 이중 가닥 핵산 분자.

청구항 23

hsp47과 관련된 질병을 치료하기 위한 조성물로서,

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 이중 가닥 핵산 분자를 포함하되,

상기 질병은 섬유성 질병, 염증성 장질환, 황반변성, 그레이브스 안병증(Grave's ophthalmopathy), 맥각중독증, 긴선, 교모세포종, 골수성 백혈병, 골수이형성증후군, 골수증식성 증후군, 암, 카포시 육종, 한센병 및 교원성 대장염을 포함하는, 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 hsp47과 관련된 질병은 섬유증인, 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 섬유증은 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 복막 섬유증, 만성 간 손상, 심장섬유증, 망막 섬유증, 눈뒤 섬유증, 눈물샘 섬유증, 골수섬유증, 장 섬유증, 성대 점막 섬유증, 후두 섬유증, 신성 전신성 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis), 선천성 간 섬유증 및 경구 점막하 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 섬유증은 간 경변증, 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 골수섬유증 및 장 섬유증을 포함하는, 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 섬유증은 피부, 복막, 간, 췌장, 신장, 심장, 폐, 골수, 눈, 장, 성대 및 혈관의 섬유증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 섬유증인, 조성물.

청구항 28

제23항에 있어서, 상기 hsp47과 관련된 질병은 원섬유형성, 비정상적 흉터, 경피증, 신원성 섬유 피부질환(nephrogenic fibrosing dermatopathy), 복막 경화증, 비알코올성 지방간염, 각막 혼탁, 망막의 섬유 혈관 흥

터 및 신경교증, 증식성 유리체망막병증, 안 반흔성 유착포창(Ocular cicatricial pemphigoid), 안 반흔성 유착포창(Ocular cicatricial pemphigoid), 녹내장 여과 수술의 실패, 장 유착증, 심근증, 심근경색증 후 흉터, 아테롬성 동맥경화증, 동맥 재협착, 전신 경화증, 다발성 섬유경화증, 경피증성 이식편대숙주병 및 종양 관련 근섬유아세포와 연관된 악성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 29

제23항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 특허출원

[0002] 이 출원은 미국 가특허출원 제61/372,072호(출원일: 2010년 8월 9일), 제61/307,412호(2010년 2월 23일) 및 제61/285,149호(출원일: 2009년 12월 9일)(각각 발명의 명칭: "Modulation of HSP47 EXPRESSION")의 우선권을 주장하며, 이 기초출원은 본 명세서에 그것의 전문이 모든 목적을 위하여 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 사본인 파일명 220 PCT1_ST25_07-Dec-10.txt의 서열 목록을 포함하며, 이는 2010년 12월 7일 만들어졌고, 용량이 533kb이며, 본 명세서에 그의 전체가 참조로 포함된다.

[0005] 발명의 기술분야

[0006] 본 명세서에서는 hsp47의 발현을 조절하는 조성물 및 방법이 제공된다.

배경 기술

[0007] Sato, Y. 등은 간 경변증 토끼 동물 모델에 대해 인간 열 충격 단백질 47(Heat Shock 단백질 47)의 토끼 상동체

인 gp46에 대해 짧은 간섭 RNA(small interfering RNA: siRNA)를 전달하기 위한 비타민 A-결합 리포솜의 투여를 개시한다. 문헌[Sato, Y., et al., Nature Biotechnology, vol. 26(4), p. 431-442 (2008)].

[0008] Chen, J-J. 등은 인간 켈로이드 샘플을 HSP47-shRNA(짧은 헤어핀 RNA(small hairpin RNA))로 트랜스펙션하여 켈로이드 섬유아세포의 증식을 시험하는 것을 개시한다. 문헌[Chen, J-J., et al., British Journal of Dermatology, vol. 156, p. 1188-1195 (2007)].

[0009] PCT 특허 공개 WO 2006/068232호는 레티노이드 유도체 및/또는 비타민 A 유도체를 포함하는 성상세포 특이적 약물 담체를 개시한다.

발명의 내용

[0010] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자, 표적 유전자의 발현을 조절하기 위한 조성물, 방법 및 키트가 제공된다. 다양한 양태 및 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 조성물, 방법 및 키트는 SERPINH1로도 알려져 있는 열 충격 단백질(hsp47)의 발현을 조절한다. 본 조성물, 방법 및 키트는 hsp47을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 결합하는 핵산 분자(예를 들어 짧은 간섭 핵산(siNA), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA) 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)), 예를 들어 서열 번호: 1에 의해 예시되는 인간 hsp47에 대한 mRNA 코딩 서열의 사용을 수반한다. 어떤 바람직한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 방법 및 키트는 hsp47의 발현을 억제한다. 예를 들어, siNA 분자(예를 들어, RISC 길이 dsNA 분자 또는 Dicer 길이 dsNA 분자)는 hsp47 발현을 감소시키거나 억제하도록 제공된다. 또한 hsp47과 관련된 질병, 질환 또는 장애, 예컨대 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증을 포함하는 폐 섬유증(ILF를 포함), 임의의 질환(예를 들어, ESRD를 포함하는 CKD)으로부터 초래된 신장 섬유증, 복막 섬유증, 만성 간 손상, 원섬유형성, 다른 기관의 섬유성 질병, 우연성 및 의원성(수술) 피부 손상의 모든 가능한 유형과 관련된 비정상적 흉터(켈로이드); 경피증; 심장섬유증, 녹내장 여과 수술의 실패; 및 장 유착증을 치료하고 및/또는 예방하기 위한 조성물, 방법 및 키트가 제공된다.

[0011] 한 양태에서, 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)가 제공되는데 (a) 핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며; (b) 핵산 분자의 각 가닥은 독립적으로 길이가 15 내지 49개의 뉴클레오타이드이고; (c) 안티센스 가닥의 15 내지 49개의 뉴클레오타이드 서열은 인간 hsp47(예를 들어, 서열 번호: 1)를 암호화하는 mRNA의 서열(예를 들어, 서열 번호: 1)과 상보적이며; (d) 센스 가닥의 15 내지 49개의 뉴클레오타이드 서열은 안티센스 가닥의 서열과 상보적이고, 인간 hsp47(예를 들어, 서열 번호: 1)을 암호화하는 mRNA의 15 내지 49개의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0012] 어떤 구체예에서, 인간 hsp47을 암호화하는 mRNA의 서열과 상보적인 안티센스 가닥의 서열은 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 600-800; 또는 801-899; 또는 900-1000; 또는 1001-1300; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 650-730; 또는 900-975와 상보적인 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 안티센스 가닥은 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 674-693 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 698-716 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 698-722 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 701-720 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 920-939 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 963-982 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 947-972 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 948-966 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 945-969 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 945-963 또는 그의 부분에 대응하는 인간 hsp47을 암호화하는 mRNA의 서열과 상보적인 서열을 포함한다.

[0013] 어떤 구체예에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 안티센스 가닥은 서열 번호: 4 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 6 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 8 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 10 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 12 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 14 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 16 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 18 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 20 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 22 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 24 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 26 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 28 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 30 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 32 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 34 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 36 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 38 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 40 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 42 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 44 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 46 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 48 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 50 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 52 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 54 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 56 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 58 또는 그의 부분에 대응하는 서열을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 센스 가닥은 서열 번호: 3 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 5 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 7 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 9 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 11 또는 그의 부분;

또는 서열 번호: 13 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 15 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 17 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 19 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 21 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 23 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 25 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 27 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 29 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 31 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 33 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 35 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 37 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 39 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 41 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 43 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 45 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 47 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 49 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 51 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 53 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 55 또는 그의 부분; 또는 서열 번호: 57 또는 그의 부분에 대응하는 서열을 포함한다.

[0014] 어떤 바람직한 구체예에서, 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 안티센스 가닥은 표 A-19에서 나타내는 안티센스 서열 중 임의의 하나에 대응하는 서열을 포함한다. 어떤 바람직한 구체예에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 표 A-19에서 나타난 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4, SERPINH1_12, SERPINH1_18, SERPINH1_30, SERPINH1_58 및 SERPINH1_88에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 안티센스 및 센스 가닥 SERPINH1_4(서열 번호: 195 및 220), SERPINH1_12(서열 번호: 196 및 221), SERPINH1_30(서열 번호: 199 및 224), 및 SERPINH1_58(서열 번호: 208 및 233)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다.

[0015] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4(서열 번호: 195 및 220)에서 제시된 서열 쌍을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 SERPINH1_12(서열 번호: 196 및 221)에서 제시된 서열 쌍의 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_30(서열 번호: 199 및 224)에서 제시된 서열 쌍을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 SERPINH1_58(서열 번호: 208 및 233)에서 제시된 서열 쌍의 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다.

[0016] 어떤 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 안티센스 가닥은 표 B 또는 C 중 임의의 하나에서 나타내는 안티센스 서열 중 임의의 하나에 대응하는 서열을 포함한다.

[0017] 어떤 바람직한 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 안티센스 가닥은 표 A-18에서 나타내는 안티센스 중 임의의 하나에 대응하는 서열을 포함한다. 어떤 바람직한 구체예에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 표 A-18에서 나타내는 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127), SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130), SERPINH1_11(서열 번호: 68 및 135), SERPINH1_13(서열 번호: 69 및 136), SERPINH1_45(서열 번호: 97 및 164), SERPINH1_45a(서열 번호: 98 및 165), SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168), SERPINH1_52(서열 번호: 102 및 169) 또는 SERPINH1_86(서열 번호: 123 및 190)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다. 일부 바람직한 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127), SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130), SERPINH1_45a(서열 번호: 98 및 165), 및 SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다.

[0018] 일부 바람직한 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130)에서 설명된 서열 쌍을 포함한다. 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 SERPINH1_11(서열 번호: 68 및 135)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_13(서열 번호: 69 및 136)에서 제시된 서열 쌍이다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_45(서열 번호: 97 및 164)에서 제시된 서열 쌍이다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_45a(서열 번호: 98 및 165)에서 제시된 서열 쌍이다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168)에서 제시된 서열 쌍이다.

[0019] 어떤 구체예에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 안티센스 가닥은 표 D 또는 E 중 임의의 하나에서 나타내는 안티센스 서열 중 임의의 하나와 대응하는 서열을 포함한다.

[0020] 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 다양한 구체예에서, 안티센스 가닥은 길이가 15 내지 49개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 또는 49개의 뉴클레

오티드); 또는 길이가 17-35개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 17-30개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 15-25개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 18-25개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 18-23개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 19-21개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 25-30개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 26-28개의 뉴클레오티드일 수 있다. 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 일부 구체예에서, 안티센스 가닥은 길이가 19개의 뉴클레오티드일 수 있다. 유사하게 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 센스 가닥은 길이가 15 내지 49개의 뉴클레오티드(예를 들어, 길이가 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 또는 49개의 뉴클레오티드); 또는 길이가 17-35개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 17-30개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 15-25개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 18-25개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 18-23개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 19-21개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 25-30개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 26-28개의 뉴클레오티드일 수 있다. 본 명세서에서 개시되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 일부 구체예에서, 센스 가닥은 길이가 19개의 뉴클레오티드일 수 있다. 본 명세서에 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 일부 구체예에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 길이가 19개의 뉴클레오티드일 수 있다. 본 명세서에 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 듀플렉스(듀플렉스) 영역은 길이가 15-49개의 뉴클레오티드(예를 들어, 길이가 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 또는 49개의 뉴클레오티드), 15-35개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 15-30개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 약 15-25개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 17-25개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 17-23개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 17-21개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 25-30개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 25-28개의 뉴클레오티드일 수 있다. 본 명세서에 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 다양한 구체예에서, 듀플렉스 영역은 길이가 19개의 뉴클레오티드일 수 있다.

[0021] 어떤 구체예에서, 본 명세서에 개시되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, an siNA 핵산 분자)의 센스 및 안티센스 가닥은 별개의 폴리뉴클레오티드 가닥이다. 일부 구체예에서, 별개의 안티센스 및 센스 스트랜드는 수소 결합을 통해 이중 가닥 구조, 예를 들어 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기 쌍을 형성한다. 일부 구체예에서, 센스 및 안티센스 가닥은 서로 공유 연결된 2개의 별개의 가닥이다. 다른 구체예에서, 센스 및 안티센스 가닥은 센스와 안티센스 영역을 둘 다 가지는 단일 폴리뉴클레오티드의 부분이며; 일부 바람직한 구체예에서 폴리뉴클레오티드 가닥은 헤어핀 구조를 가진다.

[0022] 어떤 구체예에서, 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 돌출부에 대해 대칭적인 이중 가닥 핵산(dsNA) 분자이며, 양 말단에 두 가닥 말단(blunt end)을 가진다. 다른 구체예에서, 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 돌출부에 대해 대칭적인 이중 가닥 핵산 분자이며, dsNA 분자의 양 말단에 돌출부를 가지고; 바람직하게는 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 뉴클레오티드 돌출부를 가지며; 바람직하게는 분자는 2개의 뉴클레오티드 돌출부를 가진다. 일부 구체예에서 돌출부는 5' 돌출부이며; 대안의 구체예에서 돌출부는 3' 돌출부이다. 어떤 구체예에서, 돌출부 뉴클레오티드는 본 명세서에서 개시되는 변형으로 변형된다. 일부 구체예에서 돌출부 뉴클레오티드는 2'-데옥시뉴클레오티드이다.

[0023] 어떤 바람직한 구체예에서, 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 돌출부에 대해 비대칭적인 dsNA 분자이고, 분자의 한 말단 상에 두 가닥 말단을 가지며, 분자의 다른 말단에 돌출부를 가진다. 어떤 구체예에서 돌출부는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 뉴클레오티드이며; 바람직하게는 돌출부는 2개의 뉴클레오티드이다. 일부 바람직한 구체예에서 비대칭적 dsNA 분자는 센스 가닥이 생기는 듀플렉스의 한 측면 상에서 3'-돌출부(예를 들어 2개의 뉴클레오티드 3'-돌출부)를 가지고; 분자의 다른 측면 상에서 두 가닥 말단을 가진다. 일부 바람직한 구체예에서, 비대칭적 dsNA 분자는 센스 가닥에 생기는 듀플렉스의 한 측면 상에서 5'-돌출부(예를 들어 2개의 뉴클레오티드 5'-돌출부)를 가지며; 분자의 다른 측면 상에서 두 가닥 말단을 가진다. 다른 바람직한 구체예에서 비대칭적 dsNA 분자는 안티센스 가닥 상에서 생기는 듀플렉스의 한 측면에서 3'-돌출부(예를 들어 2개의 뉴클레오티드 3'-돌출부)를 가지며; 분자의 다른 측면 상에서 두 가닥 말단을 가진다. 일부 바람직한 구체예에서 비대칭적 dsNA 분자는 안티센스 가닥에 생기는 듀플렉스의 한 측면 상에 5'-돌출부(예를 들어 2개의 뉴클레오티드 5'-돌출부)를 가지며; 분자의 나머지 측면 상에 두 가닥 말단을 가진다. 어떤 바람직한 구체예에서, 돌출부는 2'-데옥시뉴클레오티드이다.

[0024] 일부 구체예에서, 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 한 말단에 루프 구조를 가지며, 다른 말단에 두 가닥 말단을 가지는 헤어핀 구조(폴리뉴클레오티드 상에 센스 가닥과 안티센스 가닥을 가짐)이다. 일부 구체예에서, 핵산 분자는 한 말단에 루프 구조를 가지며, 다른 말단에 돌출부(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 뉴클레오티드 돌출부)를 가지는 헤어핀 구조를 가지며; 어떤 구체예에서, 돌출부는 3'-돌출부이고; 어떤 구체예에

서, 돌출부는 5'-돌출부이며; 어떤 구체예에서 돌출부는 센스 가닥 상에 있고; 어떤 구체예에서 돌출부는 안티 센스 가닥 상에 있다.

[0025] 일부 바람직한 구체예에서, 핵산 분자는 표 1에서 나타내는 핵산 분자로부터 선택된다.

[0026] 본 명세서에서 개시되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 변형 또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 변형된 당을 가지는 변형된 뉴클레오타이드; 변형된 뉴클레오타이드를 가지는 변형된 뉴클레오타이드; 또는 변형된 포스페이트 기를 가지는 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 유사하게, 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 변형된 포스포다이에스터 백본을 포함할 수 있고 및/또는 변형된 말단 포스페이트 기를 포함할 수 있다.

[0027] 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 변형된 당 모이어티를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오타이드를 가질 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 변형된 당 모이어티는 2'-O-메틸, 2'-메톡시메톡시, 2'-데옥시, 2'-플루오로, 2'-알릴, 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸], 4'-티오, 4'-(CH₂)₂-O-2'-가교, 2'-잠금 핵산(locked nucleic acid), 및 2'-O-(N-메틸카바메이트)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드(들)를 가질 수 있으며, 이는 바람직하게는 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 5-할로유라실 및 사이토신, 5-프로피닐 유라실 및 사이토신, 6-아조 유라실, 사이토신 및 티민, 5-유라실(슈도유라실), 4-티오유라실, 8-할로, 아미노, 티올, 티오알킬, 하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-트라이플루오로메틸 및 다른 5-치환된 유라실 및 사이토신, 7-메틸구아닌, 및 비고리뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[0029] 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 포스포다이에스터 백본에 대해 하나 이상의 변형을 가질 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서 포스포다이에스터 결합은 포스포다이에스터 결합을 포스포로티오에이트, 3'-(또는 -5')데옥시-3'-(또는 -5')티오-포스포로티오에이트, 포스포로다이에스티오에이트, 포스포로셀레네이트, 3'-(또는 -5')데옥시 포스포네이트, 보라노 포스페이트, 3'-(또는 -5')데옥시-3'-(또는 5'-)아미노 포스포르아미데이트, 수소 포스포네이트, 보라노 포스페이트 에스터, 포스포르아미데이트, 알킬 또는 아릴 포스포네이트 및 포스포트라이에스터 또는 포스포러스 결합으로 치환함으로써 변형된다.

[0030] 다양한 구체예에서, 제공된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 센스 가닥 내 하나 이상의 변형을 포함할 수 있지만, 안티센스 가닥에서는 그렇지 않다. 일부 구체예에서 제공된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 안티센스 가닥에 하나 이상의 변형을 포함하지만 센스 가닥에서는 그렇지 않다. 일부 구체예에서 제공된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 센스 가닥과 안티센스 가닥 둘 다에서 하나 이상의 변형을 포함한다.

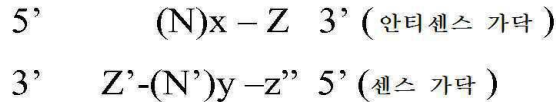
[0031] 제공된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)가 변형을 가지는 일부 구체예에서, 센스 가닥은 교차의 변형된 및 비변형된 뉴클레오타이드 패턴을 포함하며, 및/또는 안티센스 가닥은 교차의 변형된 및 비변형된 뉴클레오타이드 패턴을 포함하고; 이러한 구체예의 일부 바람직한 형태에서, 변형은 2'-O-메틸 (2' 메톡시 또는 2'OMe) 당 모이어티이다. 교차의 변형된 및 비변형된 뉴클레오타이드 패턴은 가닥 중 하나의 5' 말단 또는 3' 말단에서 변형된 뉴클레오타이드로 출발할 수 있고; 예를 들어 교차의 변형된 및 비변형된 뉴클레오타이드의 패턴은 센스 가닥의 5' 말단 또는 3' 말단에서 변형된 뉴클레오타이드로 출발할 수 있고 및/또는 교차의 변형된 및 비변형된 뉴클레오타이드 패턴은 상기 안티센스 가닥의 5' 말단 또는 3' 말단에서 변형된 뉴클레오타이드로 출발할 수 있다. 안티센스 및 센스 가닥이 둘 다 교차의 변형된 뉴클레오타이드 패턴을 포함할 때, 변형된 뉴클레오타이드 패턴은 센스 가닥 내 변형된 뉴클레오타이드가 안티센스 가닥 내 변형된 뉴클레오타이드의 맞은편으로 구성될 수 있고; 또는 센스 가닥의 변형된 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥 내 비변형된 뉴클레오타이드의 맞은 편으로 및 그 반대의 패턴으로 상 이동이 있을 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3' 말단에서 1-3개의(즉, 1, 2 또는 3) 데옥시뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0033] 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 5' 말단에서 포스페이트 기를 포함할 수 있다.

[0034] 한 양태에서, 다음 구조(A1)을 가지는 이중 가닥 핵산 분자가 제공된다:

[0035] (A1)



[0036]

[0037] 상기 구조에서 각각의 N 및 N'은 비변형 또는 변형될 수 있는 뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티 (unconventional moiety)이며;

[0038] 각각의 (N)_x 및 (N')_y는 각각의 연속적인 N 또는 N'가 공유 결합에 의해 다음의 N 또는 N'에 결합된 올리고뉴클레오타이드이고;

[0039] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 없지만, 존재한다면 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에 공유 부착된 1-5개의 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합을 포함하며;

[0040] z''는 존재하거나 없을 수 있지만, 존재한다면, (N')_y의 5' 말단에 공유 부착된 캡핑 모이어티이고;

[0041] 각각의 x 및 y는 독립적으로 18 내지 40의 정수이며;

[0042] (N')_y의 서열은 (N')_x의 서열에 상보적이고; (N)_x는 서열 번호: 1에 대한 안티센스 서열을 포함한다. 일부 구체예에서 (N)_x는 표 A-19에 존재하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구체예에서 (N)_x는 표 B 또는 C에 존재하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드로부터 선택된다.

[0043] 일부 구체예에서 각각의 연속적 N 또는 N과 결합하는 공유결합은 포스포다이에스터 결합이다.

[0044] 일부 구체예에서 x = y이며 각각의 x 및 y는 19, 20, 21, 22 또는 23이다. 다양한 구체예에서 x = y = 19이다.

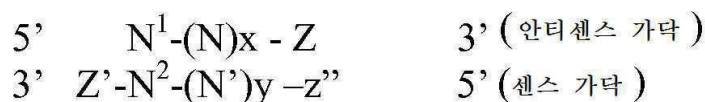
[0045] 본 명세서에서 개시되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 일부 구체예에서, 이중 가닥의 핵산 분자는 siRNA, siNA 또는 miRNA이다.

[0046] 일부 구체예에서, 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4(서열 번호: 195 및 220), SERPINH1_12(서열 번호: 196 및 221), SERPINH1_30(서열 번호: 199 및 224), 및 SERPINH1_58(서열 번호: 208 및 233)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다.

[0047] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4(서열 번호: 195 및 220)에서 제시된 서열 쌍이다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_12(서열 번호: 196 및 221)에서 제시된 서열 쌍이다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_30(서열 번호: 199 및 224)에서 제시된 서열 쌍이다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_58(서열 번호: 208 및 233)에서 제시된 서열 쌍이다.

[0048] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 안티센스 가닥(5' 말단)의 위치 1에서 표적에 대한 DNA 모이어티 또는 미스매치를 포함한다. 이러한 구조는 본 명세서에서 설명된다. 한 구체예에 따라서 하기 제시하는 구조 A2를 가지는 변형된 핵산 분자가 제공된다:

[0049] [구조 A2]



[0050]

[0051] 각각의 N², N 및 N'는 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티이며;

[0052] 각각의 (N)_x 및 (N')_y는 각각의 연속적 N 또는 N'가 공유 결합에 의해 인접한 N 또는 N'에 결합된 올리고뉴클레오타이드이고;

[0053] 각각의 x 및 y는 독립적으로 17 내지 39의 정수이며;

[0054] (N')_y의 서열은 (N)_x의 서열과 상보성을 가지고, (N)_x는 표적 RNA의 연속적 서열과 상보성을 가지고;

[0055] N¹은 (N)_x에 공유 결합되며, 표적 RNA에 미스매치되고 또는 표적 RNA에 대한 상보적 DNA 모이어티이며;

- [0056] N^1 은 천연 또는 변형된 유리딘, 데옥시리보유리딘, 리보티미딘, 데옥시리보티미딘, 아데노신 또는 데옥시아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티이고;
- [0057] z'' 는 존재하거나 없을 수 있지만, 존재한다면 $N^2-(N')_y$ 에 공유 부착된 캡핑 모이어티이며;
- [0058] 각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 존재하거나 없지만, 존재한다면 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에 공유 부착된 1-5개의 연속적 뉴클레오타이드, 연속적 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합이다.
- [0059] 일부 구체예에서, $(N')_y$ 의 서열은 $(N)_x$ 의 서열과 완전히 상보적이다. 다양한 구체예에서 $N^2-(N')_y$ 의 서열은 $N^1-(N)_x$ 와 상보적이다. 일부 구체예에서 $(N)_x$ 는 표적 RNA 내 약 17 내지 약 39개의 연속적 뉴클레오타이드에 완전히 상보적인 안티센스를 포함한다. 다른 구체예에서 $(N)_x$ 는 표적 RNA에서 약 17 내지 약 39개의 연속적 뉴클레오타이드에 실질적으로 상보적인 안티센스를 포함한다.
- [0060] 일부 구체예에서 N^1 및 N^2 는 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성한다. 일부 구체예에서 N^1 및 N^2 는 비왓슨-크릭 염기 쌍을 형성한다. 일부 구체예에서 염기 쌍은 리보뉴클레오타이드와 데옥시리보뉴클레오타이드 사이에 형성된다.
- [0061] 일부 구체예에서 $x=y=18$, $x=y=19$ 또는 $x=y=20$ 이다. 바람직한 구체예에서, $x=y=18$ 이다. $N^1-(N)_x$ 에서 $x=18$ 일 때, N^1 은 위치 1을 말하며, 위치 2-19는 $(N)_{18}$ 에 포함된다. $N^2-(N')_y$ 에서 $y=18$ 일 때, N^2 는 위치 19를 말하며, 위치 1-18은 $(N')_{18}$ 에 포함된다.
- [0062] 일부 구체예에서 N^1 은 $(N)_x$ 에 공유 결합되며 표적 RNA에 미스매치된다. 다양한 구체예에서 N^1 은 $(N)_x$ 에 공유 결합되며, 표적 RNA에 상보적인 DNA 모이어티이다.
- [0063] 일부 구체예에서 안티센스 가닥의 위치 1에서 유리딘은 아데노산, 데옥시아데노신, 데옥시유리딘(dU), 리보티미딘 또는 데옥시티미딘으로부터 선택된 N^1 으로 치환된다. 다양한 구체예에서 N^1 은 아데노신, 데옥시아데노신 또는 데옥시유리딘으로부터 선택된다.
- [0064] 일부 구체예에서 안티센스 가닥의 위치 1에서 구아노신은 아데노신, 데옥시아데노신, 유리딘, 데옥시유리딘, 리보티미딘 또는옥시티미딘으로부터 선택된 N^1 으로 치환된다. 다양한 구체예에서 N^1 은 데노신, 데옥시아데노신, 유리딘 또는 데옥시유리딘으로부터 선택된다.
- [0065] 일부 구체예에서 안티센스 가닥의 위치 1에서 시티딘은 데노신, 데옥시아데노신, 유리딘, 데옥시유리딘, 리보티미딘 또는 티미딘으로부터 선택된 N^1 으로 치환된다. 다양한 구체예에서 N^1 은 아데노신, 데옥시아데노신, 유리딘 또는 데옥시유리딘으로부터 선택된다.
- [0066] 일부 구체예에서 안티센스 가닥의 위치 1에서 아데노신은 데옥시아데노신, 데옥시유리딘, 리보티미딘 또는 데옥시티미딘으로부터 선택된 N^1 으로 치환된다. 다양한 구체예에서 N^1 은 데옥시아데노신 또는 데옥시유리딘으로부터 선택된다.
- [0067] 일부 구체예에서 N^1 및 N^2 는 유리딘 또는 데옥시유리딘과 아데노신 또는 데옥시아데노신 사이의 염기 쌍을 형성한다. 다른 구체예에서 N^1 및 N^2 는 데옥시유리딘과 아데노신 사이의 염기 쌍을 형성한다.
- [0068] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 siRNA, siNA 또는 miRNA이다. 본 명세서에서 제공되는 이중 가닥 핵산 분자는 또한 "듀플렉스"로 언급된다.
- [0069] 일부 구체예에서 $(N)_x$ 는 표 A-18에 존재하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 $x=y=18$ 이며 $N^1-(N)_x$ 는 표 A-18에 존재하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 $x=y=19$ 또는 $x=y=20$ 이다. 어떤 바람직한 구체예에서 $x=y=18$ 이다. 일부 구체예에서 $x=y=18$ 이며 $N^1-(N)_x$ 및 $N^2-(N')_y$ 의 서열은 표 A-18에서 제시된 올리고뉴클레오타이드의 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 $x=y=18$ 이며 $N^1-(N)_x$ 및 $N^2-(N')_y$ 의 서열은 표 D 및 E에서 제시된 올리고뉴클레오타이드의 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127), SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130), SERPINH1_11(서열 번호: 68 및 135), SERPINH1_13(서열 번호: 69 및 136), SERPINH1_45(서열 번호: 97 및 164), SERPINH1_45a(서열

번호: 98 및 165), SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168), SERPINH1_51a(서열 번호: 105 및 172), SERPINH1_52(서열 번호: 102 및 169) 또는 SERPINH1_86(서열 번호: 123 및 190)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 바람직한 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127), SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130), SERPINH1_45a(서열 번호: 98 및 165), SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168) 및 SERPINH1_51a(서열 번호: 105 및 172)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다.

[0070] 일부 바람직한 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_11(서열 번호: 68 및 135)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_13(서열 번호: 69 및 136)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_45(서열 번호: 97 및 164)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_45a(서열 번호: 98 및 165)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_51a(서열 번호: 105 및 172)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_52(서열 번호: 102 및 169)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_86(서열 번호: 123 및 190)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다. 일부 바람직한 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127), SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130), SERPINH1_45a(서열 번호: 98 및 165), SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168) 및 SERPINH1_51a(서열 번호: 105 및 172)에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택된다.

[0071] 일부 구체예에서 N^1 및 N^2 는 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성한다. 다른 구체예에서 N^1 및 N^2 는 비왓슨-크릭 염기 쌍을 형성한다. 일부 구체예에서 N^1 은 변형된 리보아데노신 또는 변형된 리보유리딘이다.

[0072] 일부 구체예에서 N^1 및 N^2 는 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성한다. 다른 구체예에서 N^1 및 N^2 는 비왓슨-크릭 염기 쌍을 형성한다. 어떤 구체예에서 N^1 은 리보아데노신, 변형된 리보아데노신, 데옥시리보아데노신, 변형된 데옥시리보아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서 N^1 은 리보유리딘, 데옥시리보유리딘, 변형된 리보유리딘, 및 변형된 데옥시리보유리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0073] 어떤 구체예에서, 안티센스 가닥(5' 말단)의 위치 1은 데옥시리보유리딘(dU) 또는 아데노신을 포함한다. 일부 구체예에서 N^1 은 리보아데노신, 변형된 리보아데노신, 데옥시리보아데노신, 변형된 데옥시리보아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택되며, N^2 는 리보유리딘, 데옥시리보유리딘, 변형된 리보유리딘, 및 변형된 데옥시리보유리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구체예에서 N^1 은 리보아데노신 및 변형된 리보아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택되며, N^2 는 리보유리딘 및 변형된 리보유리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0074] 어떤 구체예에서 N^1 은 리보유리딘, 데옥시리보유리딘, 변형된 리보유리딘, 및 변형된 데옥시리보유리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며, N^2 는 리보아데노신, 변형된 리보아데노신, 데옥시리보아데노신, 변형된 데옥시리보아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구체예에서 N^1 은 리보유리딘 및 데옥시리보유리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되고 N^2 는 리보아데노신 및 변형된 리보아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구체예에서 N^1 은 리보유리딘이며 N^2 는 리보아데노신이다. 어떤 구체예에서 N^1 은 데옥시리보유리딘이며 N^2 는 리보아데노신이다.

[0075] 구조 A2의 일부 구체예에서, N^1 은 2'OMe 당-변형된 리보유라실 또는 2'OMe 당-변형된 리보아데노신을 포함한다. 구조 (A)의 어떤 구체예에서, N^2 는 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드 또는 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다.

[0076] 구조 A2의 일부 구체예에서, N^1 은 2'OMe 당-변형된 리보유라실 또는 2'OMe 당-변형된 리보사이토신을 포함한다. 구조 A의 어떤 구체예에서, N^2 는 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드를 포함한다.

- [0077] 일부 구체예에서 각각의 N 및 N'는 비변형 뉴클레오타이드이다. 일부 구체예에서 N 또는 N' 중 적어도 하나는 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드 또는 비정형 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 비정형 모이어티는 거울 뉴클레오타이드, 무염기성 리보스 모이어티 및 무염기성 데옥시리보스 모이어티로부터 선택된다. 일부 구체예에서 비정형 모이어티는 거울 뉴클레오타이드, 바람직하게는 L-DNA 모이어티이다. 일부 구체예에서 N 또는 N' 중 적어도 하나는 2'OMe 당-변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0078] 일부 구체예에서 (N')y의 서열은 (N)x의 서열과 완전히 상보적이다. 다른 구체예에서 (N')y의 서열은 (N)x의 서열과 실질적으로 상보적이다.
- [0079] 일부 구체예에서 (N)x는 표적 mRNA 중의 약 17 내지 약 39 연속적 뉴클레오타이드와 완전히 상보적인 안티센스 서열을 포함한다. 다른 구체예에서 (N)x는 표적 mRNA 중의 약 17 내지 약 39 연속적 뉴클레오타이드와 실질적으로 상보적인 안티센스 서열을 포함한다.
- [0080] 구조 A1 및 구조 A2의 일부 구체예에서, 화합물은 두 가닥 말단이며, 예를 들어 Z 및 Z'는 둘 다 없다. 대안의 구체예에서, Z 또는 Z' 중 적어도 하나는 존재한다. Z 및 Z' 독립적으로 하나 이상의 공유 연결된 데옥시리보뉴클레오타이드 및 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티, 예를 들어 역위 무염기성(inverted abasic) 데옥시리보스 모이어티 또는 무염기성 리보스 모이어티; 비뉴클레오타이드 C3, C4 또는 C5 모이어티, 아미노-6 모이어티, 거울 뉴클레오타이드 등을 포함하는 변형된 및/또는 비변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 C3 모이어티 또는 아미노-C6 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 Z'는 없고, Z는 존재하며, 비뉴클레오타이드 C3 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 Z는 없고, Z'는 존재하며, 비뉴클레오타이드 C3 모이어티를 포함한다.
- [0081] 구조 A1 및 구조 A2의 일부 구체예에서, 각각의 N은 비변형된 리보뉴클레오타이드로 이루어진다. 구조 A1 및 구조 A2의 일부 구체예에서, 각각의 N은' 비변형된 뉴클레오타이드로 이루어진다. 바람직한 구체예에서, N 및 N' 중 적어도 하나는 변형된 리보뉴클레오타이드 또는 비정형 모이어티이다.
- [0082] 다른 구체예에서 구조 A1 또는 구조 A2의 화합물은 당 잔기에서 변형된 적어도 하나의 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 본 화합물은 당 잔기의 2' 위치에서 변형을 포함한다. 일부 구체예에서 2' 위치의 변형은 아미노, 플루오로, 알콕시 또는 알킬 모이어티를 포함한다. 어떤 구체예에서 2' 변형은 알콕시 모이어티를 포함한다. 바람직한 구체예에서 알콕시 모이어티는 메톡시 모이어티 (또한 2'-O-메틸; 2'OMe; 2'-OCH₃로서 알려짐)이다. 일부 구체예에서 핵산 화합물은 안티센스 및 센스 가닥 중 하나 또는 둘 다에서 2'OMe 당 변형된 교차의 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구체예에서 화합물은 안티센스 가닥 내 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, (N)x 또는 N1-(N)x만을 포함한다. 어떤 구체예에서 안티센스 가닥의 중간 리보뉴클레오타이드; 예를 들어 19-량체 가닥의 위치 10에서 리보뉴클레오타이드 비변형된다. 다양한 구체예에서 핵산 화합물은 적어도 5개 교차의 2'OMe 당 변형된 및 비변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 추가적인 구체예에서, 구조 A1 또는 구조 A2의 화합물은 교차 위치에서 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함하되, (N)x 또는 N1-(N)x의 5' 및 3' 말단에서 각각의 리보뉴클레오타이드는 그것의 당 잔기에서 변형되고, (N')y 또는 N2-(N')y의 5' 및 3' 말단에서 각각의 리보뉴클레오타이드는 그것의 당 잔기에서 비변형된다.
- [0083] 일부 구체예에서 이중 가닥 분자는 다음의 변형 중 하나 이상을 포함한다
- [0084] a) 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 5, 6, 7, 8, 또는 9 중 적어도 하나에서 N은 2'5' 뉴클레오타이드 또는 거울 뉴클레오타이드로부터 선택되며;
- [0085] b) 센스 가닥의 5'으로부터 위치 9 또는 10 중 적어도 하나에서 N'는 2'5' 뉴클레오타이드 및 슈도유리딘으로부터 선택되고;
- [0086] c) (N')y의 3' 말단 위치에서 4, 5, 또는 6 연속적 위치의 N'는 2'5' 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0087] 일부 구체예에서 이중 가닥 분자는 다음의 변형의 조합을 포함한다
- [0088] a) 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 5, 6, 7, 8, 또는 9 중 적어도 하나에서 2'5' 뉴클레오타이드 또는 거울 뉴클레오타이드를 포함하며; 및
- [0089] b) 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9 또는 10의 2'5' 뉴클레오타이드 및 슈도유리딘 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0090] 일부 구체예에서 이중 가닥 분자는 다음의 변형의 조합을 포함하며

- [0091] a) 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 5, 6, 7, 8, 또는 9 중 적어도 하나에서 2'5' 뉴클레오타이드 또는 거울 뉴클레오타이드를 포함하며;
- [0092] c) 센스 가닥은 3' 끝에서 두 번째 또는 3' 말단 위치에서 4, 5, 또는 6개의 연속적 2'5' 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0093] 일부 구체예에서, 센스 가닥[(N)_x 또는 N¹-(N)_x]는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 2'OMe 당 변형된 리보 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 안티센스 가닥은 위치 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에서 2'OMe 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구체예에서 안티센스 가닥은 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 및 19에서 2'OMe 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구체예에서 안티센스 가닥은 위치 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 및 19에서 2'OMe 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥은 하나 이상의 2'OMe 당 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥 중의 모든 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'OMe 당 변형된다. 일부 구체예에서 센스 가닥은 2'OMe 당 변형된 피리미딘을 포함한다.
- [0094] 구조 A1 및 구조 A2의 일부 구체예에서, 센스 가닥도 안티센스 가닥도 3' 및 5' 말단에서 포스포릴화되지 않는다. 다른 구체예에서 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 중 하나 또는 둘 다는 3' 말단에서 포스포릴화된다.
- [0095] 일부 구체예에서 구조 A1 및 구조 A2(N')_y는 거울 뉴클레오타이드, 2'5' 뉴클레오타이드 및 TNA로부터 선택된 적어도 하나의 비정형 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 비정형 모이어티는 거울 뉴클레오타이드이다. 다양한 구체예에서 거울 뉴클레오타이드는 L-리보뉴클레오타이드(L-RNA) 및 L-데옥시리보뉴클레오타이드(L-DNA)로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서 거울 뉴클레오타이드는 L-DNA이다. 어떤 구체예에서 센스 가닥은 위치 9 또는 10(5' 말단으로부터)에서 비정형 모이어티를 포함한다. 바람직한 구체예에서 센스 가닥은 위치 9(5' 말단으로부터)에서 비정형 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 센스 가닥은 길이가 19개의 뉴클레오타이드이며, 위치 15(5' 말단으로부터)에서 4, 5, 또는 6개의 연속적 비정형 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 센스 가닥은 위치 15, 16, 17, 및 18에서 4개의 연속적 2'5' 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 센스 가닥은 위치 15, 16, 17, 18 및 19에서 5개의 연속적 2'5' 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 다양한 구체예에서 센스 가닥은 추가로 Z'를 포함한다. 일부 구체예에서 Z'는 C3OH 모이어티 또는 C3Pi 모이어티를 포함한다.
- [0096] 일부 구체예에서 구조 A1 (N')_y는 적어도 하나의 L-DNA 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 x=y=19 및 (N')_y는 위치 1-17 및 19에서 비변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 끝에서 두 번째 위치(위치 18)에서 하나의 L-DNA로 이루어진다. 다른 구체예에서 x=y=19 및 (N')_y는 위치 1-16 및 19에서 비변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 끝에서 두 번째 위치(위치 17 및 18)에서 2개의 연속적 L-DNA로 이루어진다. 다양한 구체예에서 비정형 모이어티는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 포스페이트 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드이다. 다양한 구체예에 따라서 (N')_y는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 연결된 3' 말단에서 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 연속적 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 한 구체예에서, (N')_y의 3' 말단에서 4개의 연속적 뉴클레오타이드는 3개의 2'-5' 포스포다이에스터 결합에 의해 결합되며, 2'-5' 포스포다이에스터 결합을 형성하는 포스포다이에스터 결합 중 하나 이상은 3'-O-메틸 (3'OMe) 당 변형을 추가로 포함한다. 바람직하게는 (N')_y의 3' 말단 뉴클레오타이드는 2'OMe 당 변형을 포함한다. 어떤 구체예에서 x=y=19 및 (N')_y는 위치 15, 16, 17, 18 및 19에서 2 이상의 연속적 뉴클레오타이드는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합(2'-5' 뉴클레오타이드)에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드를 포함한다. 다양한 구체예에서 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합을 형성하는 뉴클레오타이드는 3' 데옥시리보스 뉴클레오타이드 또는 3' 메톡시 뉴클레오타이드(3' OH 대신 3' H 또는 3'OMe)를 포함한다. 일부 구체예에서 x=y=19 및 (N')_y는 위치 15, 16 및 17에서 2'-5' 뉴클레오타이드를 포함하며 인접한 뉴클레오타이드는 위치 15-16, 16-17 및 17-18의 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 연결되고; 또는 위치, 15, 16, 17, 18, 및 19에서 인접한 뉴클레오타이드는 위치 15-16, 16-17, 17-18 및 18-19의 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 연결되며 3'OH는 3' 말단의 뉴클레오타이드 또는 위치 16, 17 및 18에서 이용가능하며 인접한 뉴클레오타이드는 위치 16-17, 17-18 및 18-19의 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 연결된다. 일부 구체예에서 x=y=19 및 (N')_y는 위치 16 및 17에서 또는 위치 17 및 18에서 또는 위치 15 및 17에서 2'-5' 뉴클레오타이드를 포함하며 인접한 뉴클레오타이드는 각각 위치 16-17과 17-18 사이 또는 위치 17-18 및 18-19 또는 위치 15-16 및 17-18에서 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 연결된다. 다른 구체예에서 (N')_y의 피리미딘 리보뉴클레오타이드(rU, rC)는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드로 치환된다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4, SERPINH1_12, SERPINH1_18, SERPINH1_30, SERPINH1_58 또는 SERPINH1_88에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되고, x=y=19 및 (N')_y는 4개의 2'-5' 결합, 구체적으로 위치 15-16, 16-17, 17-18 및 18-19에서 뉴클레오타이드 사이의 결합에 의해 결합된 3' 말단에서 5개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다.

- [0097] 일부 구체예에서 결합은 포스포다이에스터 결합을 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4, SERPINH1_12, SERPINH1_18, SERPINH1_30, SERPINH1_58 또는 SERPINH1_88에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=19$ 이며, (N')y는 4개의 2'-5' 결합에 의해 결합된 3' 말단에서 5개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함하며, 선택적으로 역위 무염기성 모이어티 및 C3 알킬 [C3; 1,3-프로판다이올 모노(다이수소 포스페이트)] 캡으로부터 독립적으로 선택된 Z' 및 z'를 추가로 포함한다. C3 알킬 캡은 3' 또는 5' 말단의 뉴클레오타이드에 공유 연결된다. 일부 구체예에서 3' C3 말단 캡은 3' 포스페이트를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서 3' C3 말단 캡은 3' 말단의 하이드록시 기를 추가로 포함한다.
- [0098] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4, SERPINH1_12, SERPINH1_18, SERPINH1_30, SERPINH1_58 또는 SERPINH1_88에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=19$ 이고 (N')y는 L-DNA 위치 18을 포함하고; (N')y는 선택적으로 역위 무염기성 모이어티 및 C3 알킬 [C3; 1,3-프로판다이올 모노(다이수소 포스페이트)] 캡으로부터 독립적으로 선택된 Z' 및 z'를 추가로 포함한다.
- [0099] 일부 구체예에서 (N')y는 3' 말단의 포스페이트를 포함한다. 일부 구체예에서 (N')y는 3' 말단의 하이드록실을 포함한다.
- [0100] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4, SERPINH1_12, SERPINH1_18, SERPINH1_30, SERPINH1_58 또는 SERPINH1_88에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며 $x=y=19$ 이고 (N)x는 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 또는 위치 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_4, SERPINH1_12, SERPINH1_18, SERPINH1_30, SERPINH1_58 및 SERPINH1_88에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며 $x=y=19$ 이고 (N)x는 2'OMe 당 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 구체예에서 (N)x의 모든 피리미딘은 2'OMe 당 변형을 포함한다.
- [0101] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되고, $x=y=18$ 이며 N2는 리보아데노신 모이어티이다.
- [0102] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되고, $x=y=18$ 이며 N2-(N')y는 4개의 2'-5' 결합, 구체적으로 위치 15-16, 16-17, 17-18 및 18-19에서 뉴클레오타이드 사이의 결합에 의해 결합된 3' 말단에서 5개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 결합은 포스포다이에스터 결합을 포함한다.
- [0103] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되고, $x=y=18$ 이며 N2-(N')y는 4개의 2'-5' 결합에 의해 결합된 3' 말단에서 5개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함하며, 선택적으로 추가로 역위 무염기성 모이어티 및 C3 알킬 [C3; 1,3-프로판다이올 모노(다이수소 포스페이트)] 캡으로부터 독립적으로 선택된 Z' 및 z'를 추가로 포함한다.
- [0104] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=18$ 이고 N²-(N')y는 L-DNA 위치 18을 포함하며; (N')y는 선택적으로 역위 무염기성 모이어티 및 C3 알킬 [C3; 1,3-프로판다이올 모노(다이수소 포스페이트)] 캡으로부터 독립적으로 선택된 Z' 및 z'를 추가로 포함한다.
- [0105] 일부 구체예에서 N2-(N')y는 3' 말단의 포스페이트를 포함한다. 일부 구체예에서 N2-(N')y는 3' 말단의 하이드록실을 포함한다.
- [0106] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=18$ 이고 N1-(N)x는 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 또는 위치 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 또는 위치 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17에서 또는 위치 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=18$ 이고 N1-(N)x는 위치 11, 13, 15, 17 및 19에서(5' 말단으로부터) 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51,

SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=18$ 이고 $N1-(N)_x$ 는 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 또는 위치 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=18$ 이고 $N1-(N)_x$ 는 위치 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다.

[0107] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_11, SERPINH1_13, SERPINH1_45, SERPINH1_45a, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 또는 SERPINH1_86에서 제시된 서열 쌍으로부터 선택되며, $x=y=18$ 이고 $N1-(N)_x$ 는 2'OMe 당 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 구체예에서 $(N)_x$ 중의 모든 피리미딘은 2'OMe 당 변형을 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥은 5, 6 또는 7 위치(5'>3')에서 L-DNA 또는 2'-5' 뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 다른 구체예에서 안티센스 가닥은 위치 5-6 또는 6-7(5'>3')에서 리보뉴클레오타이드 사이의 2'5' 뉴클레오타이드 간 결합을 만드는 리보뉴클레오타이드를 추가로 포함한다.

[0108] 추가 구체예에서, $N1-(N)_x$ 는 추가로 Z를 포함하되, Z는 비뉴클레오타이드 돌출부를 포함한다. 일부 구체예에서 비뉴클레오타이드 돌출부는 C3-C3[1,3-프로판다이올 모노(다이수소 포스페이트)]₂이다.

[0109] 구조 A2의 일부 구체예에서, $(N')_y$ 는 적어도 하나의 L-DNA 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 $x=y=18$ 이며 $(N')_y$ 는 위치 1-16 및 18에서 비변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 끝에서 두 번째 위치(위치 17)에서 하나의 L-DNA로 이루어진다. 다른 구체예에서 $x=y=18$ 및 $(N')_y$ 는 위치 1-15 및 18에서 및 3' 끝에서 두 번째 위치(위치 16 및 17)에서 2개의 연속적 L-DNA에서 비변형된 리보뉴클레오타이드로 이루어진다. 다양한 구체예에서 비정형 모이어티는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 포스페이트 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드이다. 다양한 구체예에 따라서 $(N')_y$ 는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 연결된 3' 말단에서 2, 3, 4, 5, 또는 6 연속적 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 한 구체예에서, $(N')_y$ 의 3' 말단에서 4개의 연속적 뉴클레오타이드는 3개의 2'-5' 포스포다이에스터 결합에 의해 결합되며, 2'-5' 포스포다이에스터 결합을 형성하는 2'-5' 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 3'-O-메틸 (3'OMe) 당 변형을 추가로 포함한다. 바람직하게는 $(N')_y$ 의 3' 말단의 뉴클레오타이드는 2'OMe 당 변형을 포함한다. 어떤 구체예에서 $x=y=18$ 이며 $(N')_y$ 에서 위치 14, 15, 16, 17, 및 18의 2 이상의 연속적 뉴클레오타이드는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드를 포함한다. 다양한 구체예에서 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합을 형성하는 뉴클레오타이드는 3' 테옥시리보스 뉴클레오타이드 또는 3' 메톡시 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 $x=y=18$ 이며 $(N')_y$ 는 위치 15-16, 16-17 및 17-18 또는 위치 16-17 및 17-18의 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구체예에서 $x=y=18$ 이며 $(N')_y$ 는 위치 14-15, 15-16, 16-17, 및 17-18 또는 위치 15-16, 16-17, 및 17-18 또는 위치 16-17 및 17-18 또는 위치 17-18 또는 위치 15-16 및 17-18의 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구체예에서 $(N')_y$ 에서 피리미딘 리보뉴클레오타이드(rU, rC)는 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합에 의해 인접한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드로 치환된다.

[0110] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 표 A-18에서 설명된 올리고뉴클레오타이드 쌍으로부터 선택되고, 본 명세서에서 SERPINH1_2(서열 번호: 60 및 127), SERPINH1_6(서열 번호: 63 및 130), SERPINH1_45a(서열 번호: 98 및 165), SERPINH1_51(서열 번호: 101 및 168) 및 SERPINH1_51a(서열 번호: 105 및 172)로 확인된다.

[0111] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 서열 번호: 127에서 제시된 안티센스 가닥 및 서열 번호: 60에서 제시된 센스 가닥을 포함하며; 본 명세서에서 SERPINH1_2로 확인된다. 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 하기 구조를 가지며



[0112] 상기에서 각각의 " | "는 리보뉴클레오타이드들 사이의 염기 짝짓기를 표시하며;
 [0113] 각각의 A, C, G, U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티이고;

[0114] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에 공유 부착된 1-5 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합이고;
 [0115]

- [0116] z"는 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, N²-(N')_y의 5' 말단에 공유 부착된 캡핑 모이어티일 수 있다.
- [0117] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 하나 이상의 2'OMe 당 변형된 피리미딘 및/또는 퓨린, 위치 5, 6, 7 또는 8에서의 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단의 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 돌출부를 포함한다. 일부 구체예에서 센스 가닥(서열 번호: 60)은 3' 말단의 또는 끝에서 두 번째 위치에서 4 또는 5개의 연속적 2'5' 뉴클레오타이드, 3' 말단에 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다. 다른 구체예에서 센스 가닥(서열 번호: 60)은 하나 이상의 2'OMe 피리미딘, 3' 말단에 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다.
- [0118] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 15, 17 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하며; 센스 가닥(서열 번호: 60)은 하기를 포함하는 센스 가닥으로부터 선택된다
- [0119] a) 위치 15, 16, 17, 18 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, C3OH 3' 말단의 비뉴클레오타이드 돌출부; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는
- [0120] b) 위치 15, 16, 17, 18 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단의 포스페이트; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는
- [0121] c) 위치(5'>3') 5, 7, 13, 및 16에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 18에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는
- [0122] d) 위치(5'>3') 7, 13, 16 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 9에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는
- [0123] e) 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: 3' 말단에서 공유 부착된 C3-Pi 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티.
- [0124] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 60)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: C3 3' 말단의 돌출부; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0125] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 C3Pi-C3OH, 3' 말단의 돌출부를 포함하며; 센스 가닥(서열 번호: 60)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: 3' 말단의 포스페이트; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0126] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 60)은 위치(5'>3') 5, 7, 13, 및 16에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 18에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0127] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 60)은 위치(5'>3') 7, 13, 16 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함하며; 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0128] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유

부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 60)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: 3' 말단에 공유 부착된 C3-Pi 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.

[0129] 본 명세서에서 제공되는 일부 구체예에는 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 C3-C3 3' 말단의 돌출부를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 60)은 위치(5'>3') 7, 9, 13, 16 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.

[0130] 본 명세서에서 제공되는 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 60)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: 3' 말단의 포스페이트 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며 안티센스 가닥(서열 번호: 127)은 다음으로부터 선택된 안티센스 가닥을 포함한다:

[0131] a) 위치(5'>3') 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 3Pi-C3OH 모이어티; 또는

[0132] b) 위치(5'>3') 1, 3, 6, 8, 10, 12, 14, 17, 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티.

[0133] 본 명세서의 일부 구체예에서 서열 번호: 130에서 제시된 안티센스 가닥 및 서열 번호: 63에서 제시된 센스 가닥을 포함하는 이중 가닥 핵산 분자 제공되며; SERPINH1_6로 본 명세서에서 확인된다. 일부 구체예에서 듀플렉스는 다음의 구조를 포함하며



[0134]

[0135] 여기에서 각각의 " | "는 리보뉴클레오타이드들 사이의 염기 짝짓기를 표시하고;

[0136] 각각의 A, C, G, U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티이며;

[0137] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에서 공유 부착된 1-5 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합이고;

[0138] z"는 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면 N2-(N')y의 5' 말단에서 공유 부착된 캡핑 모이어티이다.

[0139] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 63)은 하나 이상의 2'OMe 당 변형된 피리미딘; 3' 말단의 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 돌출부; 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥(서열 번호: 130)은 하나 이상의 2'OMe 당 변형된 피리미딘, 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다.

[0140] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 63)은 위치(5'>3') 2, 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 또는 C3Pi 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 및 안티센스 가닥(서열 번호: 130)은 하기를 포함하는 안티센스 가닥으로부터 선택되며,

[0141] a) 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

[0142] b) 위치(5'>3') 1, 3, 5, 7, 9, 12, 13 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

[0143] c) 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

[0144] d) 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 1에서 dU; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티.

- [0145] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 63)은 위치(5'>3') 2, 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 130)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0146] 일부 구체예에서 듀플렉스 올리고뉴클레오타이드 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 63)은 위치(5'>3') 14 및 18 및 선택적으로 위치 2에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 130)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3:Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0147] 일부 구체예에서 듀플렉스 올리고뉴클레오타이드 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 63)은 위치(5'>3') 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥(서열 번호: 130)은 하기를 포함하는 안티센스 가닥으로부터 선택된다
- [0148] a) 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는
- [0149] b) 위치(5'>3') 1, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유적으로 부착된 Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 모이어티.
- [0150] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 63)은 위치(5'>3') 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 130)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0151] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 63)은 위치(5'>3') 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 130)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 C3Pi-C3OH 3' 말단의 돌출부를 포함한다.
- [0152] 일부 구체예에서 듀플렉스는 서열 번호: 165에서 제시된 안티센스 가닥 및 서열 번호: 98에서 제시된 센스 가닥을 포함하며; 본 명세서에서 SERPINH1_45a로 확인된다. 일부 구체예에서 듀플렉스는 하기 구조를 포함한다:
- 5' UAUAGCACCCCAUGUGUCUC -Z 3' (안티센스 서열 번호:127)

 |||||

3' Z'-AUAUCGUGGGUACACAGAG - z'' 5' (센스 서열 번호:60)
- [0153] .
- [0154] 여기에서 각각의 " | "는 리보뉴클레오타이드들 사이의 염기 짝짓기를 표시하며;
- [0155] 각각의 A, C, G, U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티이고;
- [0156] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에 공유 부착된 1-5개의 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합이며;
- [0157] z''는 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, N2-(N')y의 5' 말단에 공유 부착된 캡핑 모이어티이다.
- [0158] 일부 구체예에서 센스 가닥(서열 번호: 98)은 위치(5'>3') 15, 16, 17, 및 18 또는 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티, 및 5' 말단에 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥(서열 번호: 165)은 위치 5, 6, 7, 또는 8(5'>3')에서 5, 6, 7, 또는 8(5'>3'); 및 뉴클레오타이드 또는 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0159] 일부 구체예에서 센스 가닥(서열 번호: 98)은 위치(5'>3') 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5'

리보뉴클레오타이드: C3Pi 또는 C3-OH 3' 말단의 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 165)은 하기 중 하나로부터 선택된 안티센스 가닥을 포함한다:

- [0160] a) 위치(5'>3') 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단의 돌출부; 또는
- [0161] b) 위치(5'>3') 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단의 돌출부;
- [0162] c) 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단의 돌출부; 또는
- [0163] d) 위치(5'>3') 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH 3' 말단의 돌출부.

[0164] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 98)은 위치(5'>3') 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: C3-OH 3' 말단의 모이어티 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 165)은 위치(5'>3') 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 C3Pi-COH 3' 말단의 돌출부를 포함한다.

[0165] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 서열 번호: 168에서 제시된 안티센스 가닥 및 서열 번호: 101에서 제시된 센스 가닥을 포함하며; 본 명세서에서 SERPINH1_51로 확인된다. 일부 구체예에서 듀플렉스는 하기 구조를 포함하되,



- [0167] 여기에서 각각의 " | "는 리보뉴클레오타이드들 사이의 염기 짝짓기를 표시하며;
- [0168] 각각의 A, C, G, U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티이고;
- [0169] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에서 공유 부착된 1-5 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합이며;
- [0170] z"는 존재하거나 또는 없을 수 있지만, 존재한다면 N2-(N')y의 5' 말단에 공유 부착된 캡핑 모이어티이다.
- [0171] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 101)은 위치 9 또는 10에서 2'OMe 당 변형된 피리미딘, 선택적으로 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 및 선택적으로 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥(서열 번호: 168)은 위치 5, 6, 7, 또는 8(5'>3')에서 2'OMe 당 변형된 피리미딘 및 또는 퓨린, 2'-5' 뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0172] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 101)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 피리미딘, 선택적으로 위치 9 또는 10에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi 또는 C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 168)은 하기를 포함하는 안티센스 가닥으로부터 선택된다:
- [0173] a) 위치(5'>3') 1, 8, 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6 또는 7에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 돌출부; 또는
- [0174] b) 위치(5'>3') 1, 4, 8, 13 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6 또는 7에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 돌출부; 또는
- [0175] c) 위치(5'>3') 1, 4, 8, 11 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 돌출부; 또는
- [0176] d) 위치(5'>3') 1, 3, 8, 12, 13, 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레

오티드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티.

[0177] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 101)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 선택적으로 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오티드, 3'에서 공유 부착된 C3-OH 비뉴클레오티드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 168)은 위치(5'>3') 1, 8, 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오티드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.

[0178] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 101)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 선택적으로 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오티드, 3'에서 공유 부착된 C3-OH 비뉴클레오티드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥(서열 번호: 168)은 위치(5'>3') 1, 4, 8, 13 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오티드; 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.

[0179] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 101)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오티드, 3' 말단에 공유 부착된 C3OH 비뉴클레오티드 모이어티 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 168)은 위치(5'>3') 1, 4, 8, 11 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오티드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.

[0180] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 101)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 9의 2'-5' 리보뉴클레오티드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 비뉴클레오티드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 168)은 위치(5'>3') 1, 3, 8, 12, 13, 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드; 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오티드; 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.

[0181] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 서열 번호: 168에서 제시된 안티센스 가닥 및 서열 번호: 101에서 제시된 센스 가닥을 포함하며; 본 명세서에서 SERPINH1_51a로 확인된다. 일부 구체예에서 듀플렉스는 하기 구조를 포함하되:

[0182] 5' ACACCCAUGUGUCUCAGGA -Z 3' (안티센스 서열 번호:172)
 |||||
 3' Z'-UGUGGGUACACAGAGUCCU -z" 5' (센스 서열 번호:105)

[0183] 여기에서 각각의 " | "는 리보뉴클레오티드들 사이의 염기 짝짓기를 표시하며;

[0184] 각각의 A, C, G, U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오티드, 또는 비정형 모이어티이고;

[0185] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에 공유 부착된 1-5 연속적 뉴클레오티드 또는 비뉴클레오티드 모이어티 또는 그것의 조합이며;

[0186] z"는 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, N2-(N')y의 5' 말단에 공유 부착된 캡핑 모이어티이다.

[0187] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 105)은 2'OMe 당 변형된 피리미딘, 선택적으로 위치 9 또는 10에서의 2'-5' 리보뉴클레오티드; 3' 말단에서 공유 부착된 뉴클레오티드 또는 비뉴클레오티드 모이어티 및 선택적으로 5' 말단에 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥(서열 번호: 172)은 2'OMe 당 변형된 피리미딘 및/또는 퓨린, 위치 5, 6, 7, 또는 8(5'>3')의 2'-5' 뉴클레오티드; 및 3' 말단에 공유 부착된 뉴클레오티드 또는 비뉴클레오티드 모이어티를 포함한다.

[0188] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 105)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 피리미딘, 선택적으로 위치 9 또는 10에서 2'-5' 리보뉴클레오티드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi 또는 C3OH 비뉴클레오티드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 172)은 하기를 포함하는 안티센스 가닥으로부터 선택된다:

[0189] a) 위치(5'>3') 8 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 6 또는 7에서 2'5' 리보뉴클레오티드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

[0190] b) 위치(5'>3') 4, 8, 13 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드, 위치 6 또는 7에서 2'5' 리보뉴클레오

티드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

- [0191] c) 위치(5'>3') 4, 8, 11 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는
- [0192] d) 위치(5'>3') 3, 8, 12, 13, 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티.
- [0193] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 105)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 선택적으로 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3'에서 공유 부착된 C3-OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥(서열 번호: 172)는 위치(5'>3') 8, 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0194] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 105)는 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 선택적으로 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3'에서 공유 부착된 C3-OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 172)는 위치(5'>3') 4, 8, 13 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0195] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 105)는 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 9에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 172)은 위치(5'>3') 4, 8, 11 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0196] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 105)은 위치(5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 172)은 위치(5'>3') 3, 8, 12, 13, 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0197] 일부 구체예에서 안티센스 및 센스 가닥은 표 A-19에서 제시된 올리고뉴클레오타이드 쌍으로부터 선택되며, 본 명세서에서 SERPINH1_4(서열 번호: 195 및 220) 및 SERPINH1_12(서열 번호: 196 및 221)로 확인된다.
- [0198] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 서열 번호: 220에서 제시된 안티센스 가닥 및 서열 번호: 194에서 제시된 센스 가닥을 포함하며; 본 명세서에서 SERPINH1_4로 확인된다. 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자는 하기 구조를 가지며;



- [0199]
- [0200] 여기에서 각각의 " | "는 리보뉴클레오타이드 사이의 염기 쌍을 나타내며;
- [0201] 각각의 A, C, G, U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티이고;
- [0202] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, 독립적으로 그것의 존재하는 가닥의 3' 말단에서 공유 부착된 1-5 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합이고;
- [0203] z"는 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면 N2-(N')y의 5' 말단에 공유 부착된 캡핑 모이어티이다.
- [0204] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 220)는 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 15, 17 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 195)은 하기를 포함하는 센스 가닥으로부터 선택된다:
- [0205] a) 위치 15, 16, 17, 18 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5'

말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는

- [0206] b) 위치 15, 16, 17, 18 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단의 포스페이트; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는
- [0207] c) 위치(5'>3') 5, 7, 13, 및 16에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 18에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는
- [0208] d) 위치(5'>3') 7, 13, 16 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 9에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티; 또는
- [0209] e) 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티.
- [0210] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 220)은 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19의 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7의 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 195)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 C3 모이어티 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0211] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 220)은 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 195)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단의 포스페이트; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0212] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 220)은 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 195)은 위치(5'>3') 5, 7, 13, 및 16에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 18에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0213] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 220)은 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 195)은 위치(5'>3') 7, 13, 16 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0214] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 220)은 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 195)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0215] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥(서열 번호: 220)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함하고; 센스 가닥(서열 번호: 195)은 위치(5'>3') 7, 9, 13, 16 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0216] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 195)은 위치 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단의 포스페이트 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고 안티센스 가닥(서열 번호: 220)은 하기 중 하나로부터 선택되는 안티센스 가닥을 포함한다:
- [0217] a) 위치(5'>3') 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부

착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

[0218] b) 위치(5'>3') 1, 3, 6, 8, 10, 12, 14, 17, 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티.

[0219] 본 명세서의 일부 구체예에서 서열 번호: 130에서 제시된 안티센스 가닥 및 서열 번호: 63에서 제시된 센스 가닥을 포함하는 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며; 본 명세서에서 SERPINH1_12로 확인된다. 일부 구체예에서 듀플렉스는 하기 구조를 포함하되:



[0221] 상기 구조에서 각각의 " | "는 리보뉴클레오타이드들 사이의 염기 짝짓기를 표시하며;

[0222] 각각의 A, C, G, U는 독립적으로 비변형된 또는 변형된 리보뉴클레오타이드, 또는 비정형 모이어티이고;

[0223] 각각의 Z 및 Z'는 독립적으로 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면 독립적으로 그것이 존재하는 가닥의 3' 말단에서 공유 부착된 1-5개의 연속적 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티 또는 그것의 조합이고;

[0224] z"는 존재하거나 또는 없지만, 존재한다면, N₂-(N')_y의 5' 말단에 공유 부착된 캡핑 모이어티이다.

[0225] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 196)는 하나 이상의 2'OMe 당 변형된 피리미딘; 3' 말단의 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 돌출부; 및 5' 말단에 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 안티센스 가닥(서열 번호: 221)은 3' 말단에서 공유 부착된 하나 이상의 2'OMe 당 변형된 피리미딘, 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 모이어티, 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다.

[0226] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 196)은 위치(5'>3') 2, 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥(서열 번호: 221)은 하기를 포함하는 안티센스 가닥으로부터 선택된다:

[0227] a) 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

[0228] b) 위치(5'>3') 3, 5, 7, 9, 12, 13 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티.

[0229] 일부 구체예에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 196)은 위치(5'>3') 2, 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 221)은 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.

[0230] 일부 구체예에서 듀플렉스 올리고뉴클레오타이드 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 196)은 위치(5'>3') 14 및 18에서 및 선택적으로 위치 2에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 221)은 위치(5'>3') 3, 5, 7, 9, 12, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.

[0231] 일부 구체예에서 듀플렉스 올리고뉴클레오타이드 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 196)은 위치(5'>3') 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥(서열 번호: 221)은 하기를 포함하는 안티센스 가닥으로부터 선택된다:

[0232] a) 위치(5'>3') 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티; 또는

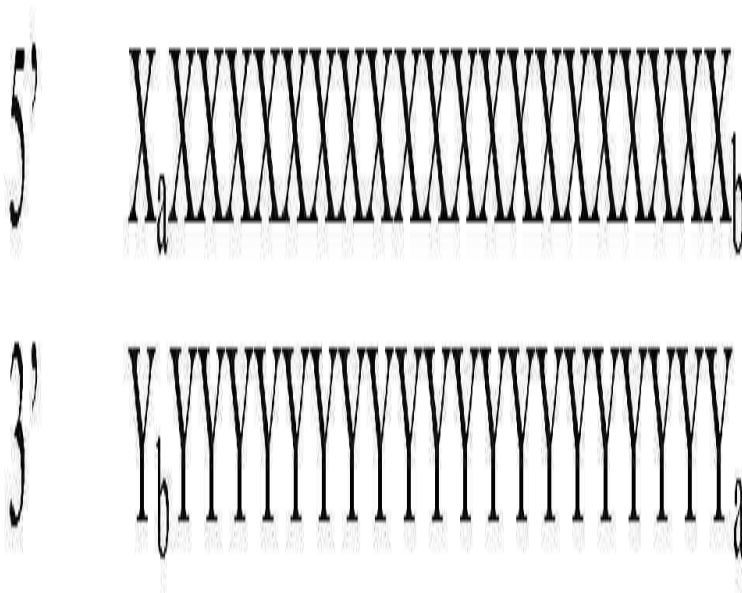
[0233] b) 위치(5'>3') 3, 5, 7, 9, 12, 13 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클

레오티드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티.

- [0234] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 196)은 위치(5'>3') 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 데옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥(서열 번호: 221)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오티드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0235] 본 명세서에서 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥(서열 번호: 196)은 위치(5'>3') 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 데옥시리보뉴클레오티드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥(서열 번호: 221)은 위치(5'>3') 1, 3, 5, 7, 9, 12, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오티드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오티드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 모이어티를 포함한다.
- [0236] 추가 구체예에서 구조 A1 및 A2(N')y는 1-8개의 변형된 리보뉴클레오티드를 포함하되, 변형된 리보뉴클레오티드는 DNA 뉴클레오티드이다. 어떤 구체예에서 (N')y는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개 이하의 DNA 모이어티를 포함한다.
- [0237] 일부 구체예에서 Z 또는 Z' 중 하나가 존재하며, 독립적으로 2개의 비뉴클레오티드 모이어티를 포함한다.
- [0238] 추가 구체예에서, Z 및 Z'가 존재하며, 각각 독립적으로 2개의 비뉴클레오티드 모이어티를 포함한다.
- [0239] 일부 구체예에서 각각의 Z 및 Z'는 무염기성 모이어티, 예를 들어 데옥시리보무염기성 모이어티(본 명세서에서 "dAb"로 언급됨) 또는 리보무염기성 모이어티(본 명세서에서 "rAb"로 언급됨)를 포함한다. 일부 구체예에서 각각의 Z 및/또는 Z'는 2개의 공유 연결된 무염기성 모이어티를 포함하며, 예를 들어 dAb-dAb 또는 rAb-rAb 또는 dAb-rAb 또는 rAb-dAb이되, 각각의 모이어티는, 바람직하게는 포스포계 결합을 통해 인접한 모이어티에 공유 부착된다. 일부 구체예에서 포스포계 결합은 포스포로티오에이트, 포스포노아세테이트 또는 포스포다이에스터 결합을 포함한다. 바람직한 구체예에서 포스포계 결합은 포스포다이에스터 결합을 포함한다.
- [0240] 일부 구체예에서 각각의 Z 및/또는 Z'는 독립적으로 알킬 모이어티, 선택적으로 프로판올(C3-OH) 및 프로판다이올("C3-3'Pi")의 포스포 유도체를 포함하는, 프로판[(CH₂)₃] 모이어티 (C3) 또는 그것의 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서 각각의 Z 및/또는 Z'는 포스포다이에스터 또는 포스포로티오에이트 결합을 통해 안티센스 가닥 또는 센스 가닥의 3' 말단에 공유적으로 연결되고, 포스포다이에스터 또는 포스포로티오에이트 결합을 통해 서로 공유 연결된 2개의 알킬 모이어티이며, 일부 예에서, C3Pi-C3Pi 또는 C3Pi-C3OH이다. 안티센스 가닥의 3' 말단 및/또는 센스 가닥의 3' 말단은 포스포계 결합을 통해 C3 모이어티에 공유 부착되며, C3 모이어티는 포스포계 결합을 통해 C3-OH 모이어티에 공유적으로 컨주게이트된다. 일부 구체예에서 포스포계 결합은 포스포로티오에이트, 포스포노아세테이트 또는 포스포다이에스터 결합을 포함한다. 바람직한 구체예에서 포스포계 결합은 포스포다이에스터 결합을 포함한다.
- [0241] 구조 A1 또는 구조 A2의 다양한 구체예에서, Z 및 Z'는 없다. 다른 구체예에서 Z 또는 Z'는 존재한다. 일부 구체예에서 각각의 Z 및/또는 Z'는 독립적으로 C2, C3, C4, C5 또는 C6 알킬 모이어티, 선택적으로 C3[프로판, -(CH₂)₃-] 모이어티 또는 프로판올(C3-OH/C₃OH)을 포함하는 그것의 유도체, 프로판다이올, 및 프로판다이올("C3Pi")의 포스포다이에스터 유도체를 포함한다. 바람직한 구체예에서 각각의 Z 및/또는 Z'는 2개의 탄화수소 모이어티를 포함하며, 일부 예에서, C3Pi-C3OH 또는 C3Pi-C3Pi이다. 각각의 C3는 공유 결합을 통해, 바람직하게는 포스포계 결합을 통해 인접한 C3에 공유적으로 컨주게이트된다. 일부 구체예에서 포스포계 결합은 포스포로티오에이트, 포스포노아세테이트 또는 포스포다이에스터 결합이다.
- [0242] 특정 구체예에서 x=y=19이며 Z는 적어도 하나의 C3 알킬 돌출부를 포함한다. 일부 구체예에서 C3-C3 돌출부는 공유 결합, 바람직하게는 포스포다이에스터 결합을 통해 (N)x 또는 (N')y의 3' 말단에 공유 부착된다. 일부 구체예에서 제1 C3과 제2 C3 사이의 결합은 포스포다이에스터 결합이다. 일부 구체예에서 3' 비뉴클레오티드 돌출부는 C3Pi-C3Pi이다. 일부 구체예에서 3' 비뉴클레오티드 돌출부는 C3Pi-C3Ps이다. 일부 구체예에서 3' 비뉴클레오티드 돌출부는 C3Pi-C3OH(OH는 하이드록시이다). 일부 구체예에서 3' 비뉴클레오티드 돌출부는 C3Pi-C3OH이다.
- [0243] 다양한 구체예에서 알킬 모이어티는 말단의 하이드록실, 말단의 아미노, 또는 말단의 포스페이트 기를 포함하는 C3 알킬, C4 알킬, C5 알킬 또는 C6 알킬 모이어티를 포함하는 알킬 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서 알킬

모이어티는 C3 알킬 또는 C3 알킬 유도체 모이어티이다. 일부 구체예에서 C3 알킬 모이어티는 프로판올, 프로필 포스페이트, 프로필포스포로티오에이트 또는 그것의 조합을 포함한다. C3 알킬 모이어티는 포스포다이에스터 결합을 통해 (N')_y의 3' 말단 및/또는 (N)_x의 3' 말단에 공유 연결된다. 일부 구체예에서 알킬 모이어티는 프로판올, 프로필 포스페이트 또는 프로필 포스포로티오에이트를 포함한다. 일부 구체예에서 각각의 Z 및 Z'는 프로판올, 프로필 포스페이트, 프로필 포스포로티오에이트, 그것의 조합 또는 그것의 다수, 특히 2 또는 3개의 공유 연결된 프로판올, 프로필 포스페이트, 프로필 포스포로티오에이트 또는 그것의 조합으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서 각각의 Z 및 Z'는 프로필 포스페이트, 프로필 포스포로티오에이트, 프로필 포스포노-프로판올; 프로필 포스포노-프로필 포스포로티오에이트; 프로필포스포노-프로필 포스페이트; (프로필 포스페이트)₃, (프로필 포스페이트)₂-프로판올, (프로필 포스페이트)₂- 프로필 포스포로티오에이트로부터 독립적으로 선택된다. 임의의 프로판 또는 프로판올 컨쥬게이트된 모이어티는 Z 또는 Z'에 포함될 수 있다.

[0244] 예시적인 3' 말단의 비뉴클레오티드 모이어티의 구조는 다음과 같다:



[0245]

[0246] 일부 구체예에서 각각의 Z 및 Z'는 프로판올, 프로필 포스페이트, 프로필 포스포로티오에이트, 그것의 조합 또는 그것의 다수로부터 독립적으로 선택된다.

[0247] 일부 구체예에서 각각의 Z 및 Z'는 프로필 포스페이트, 프로필 포스포로티오에이트, 프로필 포스포노-프로판올; 프로필 포스포노-프로필 포스포로티오에이트; 프로필포스포노-프로필 포스페이트; (프로필 포스페이트)₃, (프로필 포스페이트)₂-프로판올, (프로필 포스페이트)₂- 프로필 포스포로티오에이트로부터 독립적으로 선택된다. 임의의 프로판 또는 프로판올 컨쥬게이트된 모이어티는 Z 또는 Z'에 포함될 수 있다.

[0248] 추가 구체예에서 각각의 Z 및/또는 Z'는 무염기성 모이어티 및 비변형된 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드의 조합 또는 수소 모이어티 및 비변형된 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드의 조합 또는 무염기성 모이어티(데옥시리보 또는 리보) 및 탄화수소 모이어티의 조합을 포함한다. 이러한 구체예에서, 각각의 Z 및/또는 Z'는 C3-rAb 또는 C3-dAb를 포함하되, 각각의 모이어티는 포스포계 결합, 바람직하게는 포스포다이에스터, 포스포로티오에이트 또는 포스포노아세테이트 결합을 통해 인접한 모이어티에 공유 결합된다.

[0249] 본 명세서에서 개시된 어떤 구체예에서 핵산 분자는 Oligo #s 2-67 또는 68-92 중 임의의 하나로부터 선택된 센

스 올리고뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 각각 표 A-18 및-19에서 나타낸다.

- [0250] 어떤 바람직한 구체예에서 제공된 화합물은 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 화합물_1, 화합물_2, 화합물_3, 화합물_4, 화합물_5, 화합물_6, 화합물_7, 화합물_8 및 화합물_9를 포함한다.
- [0251] 일부 구체예에서(예컨대, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 예를 들어, 화합물_1, 화합물_5 및 화합물_6) 19량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥은 서열 번호: 127이고 센스 가닥은 서열 번호: 60이다. 어떤 구체예에서, 19량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥은 서열 번호: 127이고, 위치 1, 5, 6, 또는 7 중 적어도 하나에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 센스 가닥은 서열 번호: 60이며 적어도 하나의 2'5' 리보뉴클레오타이드 또는 2'OMe 변형된 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 19량체 이중 가닥의 핵산 분자가 제공되며, 안티센스 가닥은 서열 번호: 127이며, 위치 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 및 19(5'>3')에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에서 공유 부착된 3' 말단의 C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 센스 가닥은 서열 번호: 60이며 3' 말단의 위치 15, 16, 17, 18, 및 19(5'>3')에서 5개의 연속적 2'5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 모이어티를 포함한다.
- [0252] 한 구체예에서 19량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물_1이 제공되며, 안티센스 가닥은 서열 번호: 127이고 위치 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 및 19(5'>3')에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 센스 가닥은 서열 번호: 60이며, 3' 말단의 위치 15, 16, 17, 18, 및 19(5'>3')에서 5개의 연속적 2'5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 모이어티를 포함하고; 추가로 안티센스 가닥의 위치 1에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0253] 한 구체예에서, 19량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물_6이 제공되며, 안티센스 가닥은 서열 번호: 127이고 위치 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 및 19(5'>3')에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 센스 가닥은 서열 번호: 60이고 3' 말단의 위치 15, 16, 17, 18, 및 19(5'>3')에서 5개의 연속적 2'5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥의 위치 1에서 2'5' 리보뉴클레오타이드를 추가로 포함한다.
- [0254] 한 구체예에서, 19량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물_5가 제공되며, 안티센스 가닥은 서열 번호: 127이며 위치 1, 3, 5, 9, 11, 13, 15, 17, 및 19(5'>3')에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 센스 가닥은 서열 번호: 60이며 위치(5'>3') 7, 13, 16 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 9에서 2'5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 모이어티를 포함한다.
- [0255] 일부 구체예에서(예컨대, 본 명세서에서 설명되는 예를 들어, 화합물_2, 및 화합물_7) 19량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 63이고 안티센스 가닥은 서열 번호: 130이다. 일부 구체예에서 19-량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 63이고 2'OMe 당 변형된 피리미딘 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티; 및 5' 말단에 공유 부착된 캡 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥은 서열 번호: 130이며 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서 19-량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 63이며, 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티, 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥은 서열 번호: 130이며 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 5, 6 또는 7 중 적어도 하나에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0256] 한 구체예에서, 19-량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물_2가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 63이고 위치(5'>3') 2, 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 모이어티; 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥은 서열 번호: 130이며 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 12, 13, 및 17 내의 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 5, 6 또는 7 중 적어도 하나에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에 공유 부착된 C3Pi-C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티

티를 포함한다.

- [0257] 한 구체예에서, 19-량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물₇이 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 63이고 위치 (5'>3') 2, 14 및 18에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 모이어티; 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥은 서열 번호: 130이고 위치(5'>3') 1, 3, 5, 9, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0258] 일부 구체예에서(예컨대, 본 명세서에서 설명되는 예를 들어, 화합물₃) 19-량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 98이고 안티센스 가닥은 서열 번호: 165이다. 일부 구체예에서, 19-량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 98이며 3' 말단에서 위치 내 2'-5' 리보뉴클레오타이드: 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥은 서열 번호: 165이며, 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 5, 6 또는 7 중 적어도 하나에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다. 한 구체예에서, 19-량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물₃이 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 98이며, 위치(5'>3') 15, 16, 17, 18, 및 19에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드: 3' 말단에서 공유 부착된 C3-OH 3' 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥은 서열 번호: 165이며 위치(5'>3') 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 및 19에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드; 위치 7에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드 및 3' 말단에서 공유 부착된 C3Pi-C3OH를 포함한다.
- [0259] 일부 구체예에서 (예컨대, 본 명세서에서 설명된 예를 들어, 화합물₄, 화합물₈ 및 화합물₉) 19-량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 101이고, 안티센스 가닥은 서열 번호: 168이다. 일부 구체예에서 19-량체 이중 가닥 핵산 분자가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 101이고, 2'OMe 당 변형된 피리미딘 리보뉴클레오타이드, 위치 9 또는 10 중 하나에서 선택적 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 캡 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥은 서열 번호: 168이고 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 5, 6, 또는 7 중 적어도 하나에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0260] 한 구체예에서, 19-량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물₄가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 101이고 위치 (5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 9에서 2'-5' 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥은 서열 번호: 168이며 위치(5'>3') 1, 4, 8, 11 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 3' C3Pi-C3OH 돌출부를 포함한다.
- [0261] 한 구체예에서, 19-량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물₈이 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 101이고 위치 (5'>3') 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하고; 안티센스 가닥은 서열 번호: 168이며, 위치(5'>3') 1, 4, 8, 13 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 및 3' 말단에서 공유 부착된 3' C3Pi-C3OH 돌출부를 포함한다.
- [0262] 한 구체예에서, 19-량체 이중 가닥 핵산 분자인 화합물₉가 제공되며, 센스 가닥은 서열 번호: 101이며 위치 (5'>3') 2, 4, 11, 13, 및 17에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 3' 말단에서 공유 부착된 C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티 및 5' 말단에서 공유 부착된 역위 무염기성 테옥시리보뉴클레오타이드 모이어티를 포함하며; 안티센스 가닥은 서열 번호: 168이고 위치(5'>3') 1, 4, 8, 11 및 15에서 2'OMe 당 변형된 리보뉴클레오타이드, 위치 6에서 2'5' 리보뉴클레오타이드; 3' 말단에서 공유 부착된 3' C3Pi-C3OH 비뉴클레오타이드 모이어티를 포함한다.
- [0263] 다른 양태에서, hsp47의 발현을 감소시키는데 충분한 양으로 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 세포에 핵산 분자를 도입함으로써 세포 내 hsp47의 발현을 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 한 구체예에서, 세포는 간 정상 세포이다. 다른 구체예에서, 세포는 신세포 또는 폐 조직 내 정상세포이다. 어떤 구체예에서, 본 방법은 시험관 내에서 수행되며, 다른 구체예에서, 본 방법은 생체 내에서 수행된다.
- [0264] 다른 양태에서, hsp47과 관련된 질병에 걸려 있는 개체를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 본 방법은 hsp47의 발현을 감소시키기에 충분한 양으로 본 명세서에 제공된 것과 같은 핵산 분자를 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 어떤 구체예에서 hsp47과 관련된 질병은 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증을 포함하는 폐 섬유증(ILF를 포

함), 임의의 질환으로부터 초래된 신장 섬유증(예를 들어, ESRD를 포함하는 CKD), 복막 섬유증, 만성 간 손상, 원섬유형성, 다른 기관의 섬유성 질병, 피부 손상 사건 및 특발성의(수술) 모든 가능한 형태와 관련된 비정상적 흉터(켈로이드); 경피증; 심장섬유증, 녹내장 여과 수술의 실패; 및 장 유착증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병이다. 일부 구체예에서, 본 화합물은 기관-특이적 징후, 예를 들어 이하의 표 2에서 나타내는 것을 포함하는 징후를 치료하는데 유용할 수 있다.

표 2

[0265]

기관	징후
피부	켈로이드 및 비대성 흉터와 같은 흉터 수술적 흉터 상처 흉터 켈로이드, 또는 신원성 섬유 피부질환(nephrogenic fibrosing dermatopathy)
복막	복막 섬유증 부착 지속적 복막투석(continual ambulatory peritoneal dialysis: CAPD)과 관련된 복막 경화증
간	C형 간염 후 간경변, 원발성 담즙성 간경변, 간 섬유증, 예를 들어 C형간염에서 간 섬유증의 예방은 주혈흡충증(schistosomiasis)을 옮긴다 담관염 간 이식 후 C형 간염 또는 비알코올성 지방간염(Non-Alcoholic Steatohepatitis: NASH)에 기인하는 간 경변증
췌장	소엽사이(주변) 소엽성 섬유증(예컨대 알코올성 만성 췌장염), 담관주위 섬유증(예컨대 유전적 췌장염), 관주위 및 소엽사이(예컨대 자가면역 췌장염), 미만성 소엽사이 및 소엽내 섬유증(예컨대 폐쇄성 만성 췌장염)
신장	임의의 병인론의 만성 신장 질병(Chronic Kidney Disease: CKD), 당뇨병 환자의 조기 단계 CKD 치료(상승된 SCr)(신세포 기능의 추가적 악화를 "방지") 루프스 사구체경화증과 관련된 신장 섬유증 당뇨병성 신장 질환
심장	심부전 심내막심근섬유증 심장섬유증 심근경색증과 관련된 섬유증
폐	천식, 특발성 폐 섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 간질성 폐 섬유증(Interstitial lung fibrosis: ILF) 폐 섬유증을 유발하는 방사성 폐렴(예를 들어 암 치료 방사선에 기인)
골수	골수증식성질환, 골수섬유증(Myelofibrosis: MF), 진성다혈구증(Polycythemia vera: PV), 특발성 혈소판증가증(Essential thrombocythemia: ET) 원발성 골수섬유증 약물 유발된 골수섬유증
눈	전안부: 각막 혼탁, 예를 들어 유전적 이상증, 헤르페스성각막염 또는 날개기부염에 따라; 녹내장 후안부 섬유증 및 망막박리, 진행된 당뇨병망막병증(diabetic retinopathy: DR)의 합병증; 망막에서 섬유혈관 흉터 및 신경교증; 망막하 섬유증, 예를 들어 출혈성 AMD와 관련된 망막하 출혈 이후 눈뒤 섬유증, 백내장 수술, 증식성 유리체망막병증 후 연속안와 섬유증, 안 반흔성 유착포창(Ocular cicatricial pemphigoid)
장	장 섬유증, 크론병
성대	성대흉터, 성대 점막 섬유증, 후두 섬유증
혈관	아테롬성 동맥경화증, 혈관성형술 후 동맥 재협착
전신	경피적 전신 경화증; 다발성 섬유경화증; 골수이식 수용자에서 경피증성 이식편대숙주병 및 신성 전신성 섬유증(가돌리늄계 조영제에 노출, MRI의 30%)
다양한 유래의 악성 종양	활성화된 종양 관련 근섬유아세포의 작용을 억제하는 것에 의하는 전이성 및 침습성 암

[0266]

일부 구체예에서 바람직한 징후는, 간 이식 후 C형 간염에 기인하는 간 경변증; 비알코올성 지방간(NASH)에 기인하는 간 경변증; 특발성 폐 섬유증; 폐 섬유증을 유발하는 방사성 폐렴; 당뇨병성 신장질환; 지속적 복막투석

(CAPD)과 관련된 복막 경화증 및 안 반흔성 유착포창을 포함한다.

- [0267] 섬유성 간 징후는 알코올성 간 경변증, B형 간염 간 경변증, C형 간염 간 경변증, 정위 간 이식(orthotopic liver transplant: OLTX) 후 C형 간염(Hep C) 간 경변증, NASH/NAFLD, 원발성 담즙성 간경변(PBC), 원발 경화성 담관염(PSC), 선천성담도폐쇄증, 알파1 항트립신 결핍증(A1AD), 구리저장병(윌슨병), 과당혈증, 갈락토스혈증, 글라이코젠 저장성 질병(특히 III, IV, VI, IX, 및 X형), 철 축적 증후군(혈색소침착증), 지질 이상(예를 들어, 고세병), 페르옥시소염(예를 들어, 젤웨어증후군), 티로신혈증, 선천성간 섬유증, 박테리아 감염(예를 들어, 브루셀라병), 기생충(예를 들어, 단방포충증), 버드-키아리 증후군(간성 정맥 폐쇄병)을 포함한다.
- [0268] 폐 징후는 특발성 폐 섬유증, 규폐증, 진폐증, 신생아 호흡 곤란 증후군 후 기관지폐 형성 이상, 블레오마이신/케모 폐 손상, 폐 이식 후 기관지 폐색증(BOS), 만성 폐쇄성 폐 장애(Chronic obstructive pulmonary disorder: COPD), 낭포성 섬유증, 천식을 포함한다.
- [0269] 심장 징후는 심근증, 아테롬성 동맥경화증(버거스병 등), 심내막심근섬유증, 심장세동, 심근경색증(MI) 후 흉터를 포함한다.
- [0270] 다른 흉관 징후는 조직화된 유방 이식물 주변의 방사선-유발된 캡슐 조직 반응 및 경구 점막하 섬유증을 포함한다.
- [0271] 신세포 징후는 상염색체 우성 다낭성 신증(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: ADPKD), 당뇨병성 신장질환(당뇨병성 사구체경화증), FSGS(봉괴 대 다른 조직학적 변이체), IgA 신증(버거스병), 루프스 신염, 베게너병, 경피증, 굿파스튜어 증후군, 신세노관 섬유증: 약물 유발된 (보호성) 페니실린, 세팔로스포린, 진통제 성신증, 막증식성신염(MPGN), 헤노흐-슈레인 자반증, 선천적 신증; 수질낭포병, 과슬개증후군 및 알포트 증후군을 포함한다.
- [0272] 골수는 림프관평활근증증(lymphangiomyomatosis, LAM), 만성 이식편대숙주병, 진성다혈구증, 특발성 혈소판증가증, 골수섬유증을 포함한다.
- [0273] 눈 징후는 미숙아 망막병증(RoP), 흉터성 유사천포창, 눈물샘 섬유증, 망막부착 수술, 각막혼탁, 헤르페스성 각막염, 날개기부염, 녹내장, 노인성 황반변성(AMD/ARMD), 진성 당뇨병(DM)과 관련된 망막 섬유증, 망막병증을 포함한다.
- [0274] 부인과 징후는 STD 섬유증/난관염 후 흉터 예방을 위한 호르몬 치료에 더해진 자궁내막증을 포함한다.
- [0275] 전신 징후는 뒤피트렌병(Dupuytren's disease), 수장 섬유증증, 페이로니병, 레더호스병, 켈로이드, 다발성 섬유경화증, 신성 전신성 섬유증, 신성 골수섬유증(빈혈증)을 포함한다.
- [0276] 상처 관련 섬유성 질병은 화상(화학적 화상을 포함) 유발된 피부 및 연조직 흉터 및 수축을 포함하며, 방사선은 암 치료적 방사선 치료 후 피부 및 기관 흉터, 켈로이드(피부)를 유발한다.
- [0277] 수술적 징후는 복막 투석 카테터 후 복막 섬유증, 각막 이식, 인공와우(cochlear implant), 다른 이식물, 유방 내 실리콘 이식물, 만성 부비동염; 부착; 투석 이식의 유사내막 이상증식(pseudointimal hyperplasia)을 포함한다.
- [0278] 다른 징후는 만성 체장염을 포함한다.
- [0279] 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시된 핵산분자의 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함함으로써 간 섬유증을 치료하는 단계를 포함하는, 간 섬유증에 걸린 피험자의 치료를 위한 방법이 제공된다. 일부 구체예에서 피험자는 간염에 기인하는 간 경변증에 걸려 있다. 일부 구체예에서 피험자는 NASH에 기인하는 간 경변증에 걸려 있다.
- [0280] 일부 구체예에서 간 섬유증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 사용이 제공된다. 일부 구체예에서 간 섬유증은 간염에 기인한다. 일부 구체예에서 간 섬유증은 NASH에 기인한다.
- [0281] 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 유효량을 필요한 피험자에게 투여함으로써, 흉터 조직을 고치는 것을 달성하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서 흉터 조직은 간에 있다. 일부 구체예에서 피험자는 간염에 기인하는 간 경변증에 걸려있다. 일부 구체예에서 피험자는 NASH에 기인하는 간 경변증에 걸려있다.
- [0282] 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 유효량을 필요한 피험자에게 투여함으로써 섬유증 퇴행을

달성하는 단계를 포함하는, 섬유증 퇴행을 달성하기 위한 방법이 제공된다.

- [0283] 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 유효량을 피험자에게 투여하여 흉터 조직을 감소시키는 단계를 포함하는 피험자에서 흉터 조직의 감소를 위한 방법이 제공된다. 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 유효량을 흉터 조직에 외용으로 도포하여 흉터 조직을 감소시키는 단계를 포함하는, 피험자에서 흉터 조직을 감소시키기 위한 방법이 제공된다.
- [0284] 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 유효량을 흉터 조직에 국소적으로 도포하여 흉터 조직의 외관을 개선시키는 단계를 포함하는, 흉터 조직의 외관을 개선시키는 방법이 제공된다.
- [0285] 일부 구체예에서 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 유효량을 피험자에게 투여함으로써 폐 섬유증을 치료하는 단계를 포함하는, 폐 섬유증에 걸린 피험자의 치료를 위한 방법이 제공된다. 일부 구체예에서 피험자는 간질성 폐 섬유증(ILF)에 걸려있다. 일부 구체예에서 피험자는 폐 섬유증을 유발하는 방사선 폐렴에 걸려있다. 일부 구체예에서 피험자는 약물 유발된 폐 섬유증에 걸려있다.
- [0286] 일부 구체예에서 폐 섬유증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위해 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 사용이 제공된다. 일부 구체예에서 폐 섬유증은 ILF이다. 일부 구체예에서 폐 섬유증은 약물- 또는 방사선 유발된 섬유증이다.
- [0287] 한 양태에서, 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 본 명세서에서 설명하는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 어떤 구체예에서, 약제학적 조성물은, 환자와 같은 개체에 핵산 분자(예를 들어 siNA 분자)를 전달하기 위한 적합한 전달 시스템; 예를 들어 이하에 더욱 상세하게 설명되는 전달 시스템을 포함하거나 수반한다.
- [0288] 관련 양태에서, 환자에 의한 사용을 위해 포장된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)를 포함하는 조성물 또는 키트가 제공된다. 이 포장은 라벨이 붙거나 또는 포장의 내용물을 표시하는 포장 라벨 또는 삽입물을 포함할 수 있고 핵산 분자가 환자에 의해 사용되어야 하거나 사용될 수 있는 방법에 관한 어떤 정보를 제공한다. 예를 들어 라벨은 투약 정보 및/또는 사용을 위한 지시사항을 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서 라벨의 내용은 정부 기관, 예를 들어 미국식품의약국(United States Food and Drug administration)에 의해 규정된 형태로 주의사항을 함유할 것이다. 어떤 구체예에서, 라벨은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)가 hsp47과 관련된 질병에 걸린 환자를 치료하는 사용에 적합하다는 것을 나타낼 것이고; 예를 들어, 라벨은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)가 섬유증을 치료하는 사용에 적합하다는 것을 나타낼 수 있고; 또는 예를 들어 라벨은 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)가 섬유증, 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 복막 섬유증, 만성 간 손상 및 원섬유형성으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병을 치료하는 사용에 적합하다는 것을 나타낼 수 있다.
- [0289] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "열 충격 단백질 47" 또는 "hsp47" 또는 "HSP47"은 상호 호환적으로 사용되며, 임의의 열 충격 단백질 47, 펩티드, 또는 임의의 hsp47 단백질 활성을 가지는 폴리펩티드를 말한다. 열충격 단백질 47은 세린 프로테아제 억제제(세르핀)이며, 또한 예를 들어 세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 H, 멤버 1(SERPINH1), SERPINH2, 콜라겐 결합 단백질 1(CBP1), CBP2, gp46; 비소-전사활성된(transactivated) 단백질(AsTP3); HSP47; 증식 유발 유전자 14(PIG14); PPRM; 류마티스 관절염 항원-47(RA-A47); 콜리긴(colligin)-1; 및 콜리긴-2이다. 어떤 바람직한 구체예에서, "hsp47"은 인간 hsp47을 말한다. 열 충격 단백질 47(또는 더 구체적으로 인간 hsp47)은 SEQ ID NO. 2(도 7)와 동일한, 또는 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0290] 본 명세서에서 사용되는 용어 "hsp47을 암호화하는 뉴클레오티드 서열"은 hsp47 단백질 또는 그의 부분에 대해 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 의미한다. 용어 "hsp47을 암호화하는 뉴클레오티드 서열"은 또한 hsp47 암호화 서열, 예컨대 hsp47 아이소형(isoform), 돌연변이체 hsp47 유전자, hsp47 유전자의 스플라이스(splice) 변이체, 및 hsp47 유전자 다형체를 포함하는 것을 의미한다. hsp47을 암호화하는 핵산 서열은 hsp47을 암호화하는 mRNA 서열을 포함하는데, 이는 또한 "hsp47 mRNA"로 언급될 수 있다. 인간 hsp47 mRNA의 예시적인 서열은 SEQ ID. NO. 1이다.
- [0291] 본 명세서에서 사용되는 용어 "핵산 분자" 또는 "핵산"은 상호 호환적으로 사용되며, 올리고뉴클레오티드, 뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 말한다. "핵산 분자"의 변이체는 본 명세서에서 더욱 상세하게 설명된다. 핵산 분자는 본 명세서에서 설명되는 변형된 핵산 분자와 비변형된 핵산 분자를 둘 다 포함한다. 핵산 분자는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체를 임의의 조합으로 포함할 수 있다.
- [0292] 본 명세서에서 사용되는 용어 "뉴클레오티드"는 당을 가지는 화학적 모이어티(또는 그것의 유사체, 또는 변형된

당), 뉴클레오타이드 염기(또는 그것의 유사체, 또는 변형된 염기), 및 포스페이트 기(또는 그것의 유사체, 또는 변형된 포스페이트 기)를 말한다. 뉴클레오타이드는 본 명세서에서 설명되는 변형된 뉴클레오타이드 또는 비변형된 뉴클레오타이드들 둘 다 포함한다. 본 명세서에서 사용되는, 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드(예를 들어, 비변형된 데옥시리보뉴클레오타이드), 리보뉴클레오타이드(예를 들어, 비변형된 리보뉴클레오타이드), 및 특히, 잠금 핵산 및 비잠금 핵산, 펩티드 핵산, L-뉴클레오타이드(또한 거울 뉴클레오타이드로 언급됨), 에틸렌-가교 핵산(ENA), 아라비노사이드, PACE, 6개의 탄소 당을 가지는 뉴클레오타이드뿐만 아니라 종종 비뉴클레오타이드로 생각되는 뉴클레오타이드 유사체(무염기성 뉴클레오타이드를 포함)를 포함하는 변형된 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 뉴클레오타이드는 당, 뉴클레오타이드 염기에서 및/또는 포스페이트 기에서 임의의 알려진 변형, 예컨대 본 명세서에서 설명되는 변형으로 변형될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "올리고뉴클레오타이드"는 연결된 뉴클레오타이드의 쇄를 말하며; 폴리뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드는 마찬가지로 당연계에 잘 알려진 및/또는 본 명세서에 개시된 뉴클레오타이드 당, 뉴클레오타이드 염기 및 포스페이트 백본 중의 변형을 가질 수 있다.

[0293] 본 명세서에서 사용되는 용어 "짧은 간섭 핵산", "siNA", 또는 "짧은 간섭 핵산 분자"는 유전자 발현 또는 바이러스 복제를 조절할 수 있는 임의의 핵산 분자를 말한다. 바람직하게는 siNA는 유전자 발현 또는 바이러스 복제를 억제하거나 하향 조절한다. siNA는, 제한 없이, 서열 특이적 RNAi, 예를 들어 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 짧은 간섭 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 핵산, 짧은 간섭 변형된 올리고뉴클레오타이드, 화학적으로 변형된 siRNA, 전사 후 유전자 침묵 RNA(ptgsRNA), 및 다른 것들을 매개할 수 있는 핵산 분자를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는, "짧은 간섭 핵산", "siNA", 또는 "짧은 간섭 핵산 분자"는 그 밖에 본 명세서에서 더욱 상세하게 설명되는 의미를 가진다.

[0294] 본 명세서에서 사용되는 용어 "상보적"은 핵산이 전통적인 왓슨 크릭 또는 다른 비전통적 형태에 의해 다른 핵산 서열과 수소 결합(들)을 형성할 수 있는 것을 의미한다. 본 명세서에서 개시된 핵산 분자에 대한 참고로, 핵산 분자와 그것의 상보적 서열에 대한 결합 자유 에너지는 핵산의 절절한 작용이, 예를 들어 RNAi 활성을 진행하도록 하기에 충분하다. 핵산 분자에 대한 결합 자유 에너지의 결정은 당연계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Turner et al., 1987, CSH Symp. Quant. Biol. LII pp. 123-133; Frier et al., 1986, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 83:9373-9377; Turner et al., 1987, J. Am. Chem. Soc. 109:3783-3785]를 참조). 상보성 백분율은 제2 핵산 서열과 수소 결합을 형성할 수 있는 핵산 분자의 연속적 잔기(예를 들어, 왓슨-크릭 염기 쌍)의 백분율을 나타낸다(예를 들어, 10개의 뉴클레오타이드를 가지는 제2 핵산 서열과 짝지어지는 염기가 되는 제1 올리고뉴클레오타이드 내 총 10개의 뉴클레오타이드 이외의 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드는 각각 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 및 100% 상보성을 나타낸다). "완전히 상보적"은 핵산 서열의 모든 연속적 잔기가 제2 핵산 서열에서 동일한 수의 연속적 잔기와 수소 결합하는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 상보적 내지 하나 이상의 표적 핵산 분자 또는 그의 부분인 약 15 내지 약 35 또는 그 이상(예를 들어, 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35 그 이상)을 포함한다.

[0295] 본 명세서에서 사용되는 용어 "센스 영역"은 siNA 분자의 안티센스 영역에 대해 (부분적으로 또는 완전히) siNA 분자 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 말한다. siNA 분자의 센스 가닥은 표적 핵산 서열과 상동성을 가지는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는, "센스 가닥"은 센스 영역을 포함하고 또한 추가적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있는 핵산 분자를 말한다.

[0296] 본 명세서에서 사용되는 용어 "안티센스 영역"은 표적 핵산 서열과 (부분적으로 또는 완전히) siNA 분자 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 말한다. siNA 분자의 안티센스 가닥은 선택적으로 siNA 분자의 센스 영역과 상보적인 핵산 서열을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는, "안티센스 가닥"은 안티센스 영역을 포함하는 핵산 분자를 말하며, 또한 추가적인 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0297] 본 명세서에서 사용되는 용어 "RNA"는 적어도 하나의 리보뉴클레오타이드 잔기를 포함하는 분자를 말한다.

[0298] 본 명세서에서 사용되는 용어 "듀플렉스 영역"은 왓슨-크릭 염기쌍 또는 상보적 또는 실질적으로 상보적인 올리고뉴클레오타이드 가닥 사이의 듀플렉스를 허용하는 다른 방식에 의해 서로 염기쌍을 형성하는 2개의 상보적 또는 실질적으로 상보적인 올리고뉴클레오타이드 영역을 말한다. 예를 들어, 21개의 뉴클레오타이드 단위를 가지는 올리고뉴클레오타이드 가닥은 21개의 뉴클레오타이드 단위의 다른 올리고뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성할 수 있으며, 또한 각 가닥 상의 19개 염기만이 상보적 또는 실질적으로 상보적이어서, "듀플렉스 영역"은 19개의 염기쌍을 이룬다. 남은 염기쌍은, 예를 들어 5' 및 3' 돌출부로 존재할 수 있다. 추가로, 듀플렉스 영역 내에서, 100% 상보

성은 필요하지 않으며; 실질적인 상보성이 듀플렉스 영역 내에서 허용가능하다. 실질적인 상보성은 가닥 사이의 상보성을 말하며, 그것들은 생물학적 조건하에서 풀릴 수 있다. 2개의 가닥이 생물학적 조건 하에서 풀릴 수 있는지 여부를 경험적으로 결정하기 위한 기법은 당업계에 잘 알려져 있다. 대안으로, 2개의 가닥은 합성될 수 있고 그것들이 서로 풀리는지 여부를 결정하기 위한 생물학적 조건 하에서 함께 첨가될 수 있다. "짜지어지지 않은 뉴클레오티드 유사체"는, 이에 제한되는 것은 아니지만: 6 데스 아미노 아데노신(Nebularine), 4-Me-인돌, 3-나이트로피롤, 5-나이트로인돌, Ds, Pa, N3-Me 리보U, N3-Me 리보T, N3-Me dC, N3-Me-dT, N1-Me-dG, N1-Me-dA, N3-에틸-dC, N3-Me dC을 포함하는 비염기쌍 모이어티를 포함하는 뉴클레오티드 유사체를 의미한다. 일부 구체예에서 비염기쌍 뉴클레오티드 유사체는 리보뉴클레오티드이다. 다른 구체예에서, 그것은 데옥시리보뉴클레오티드이다.

[0299] 본 명세서에서 사용되는 용어, "말단의 작용기"는, 제한 없이, 할로젠, 알코올, 아민, 카복실, 에스터, 아마이드, 알데하이드, 케톤, 에터 기를 포함한다.

[0300] 본 명세서에서 사용되는 "무염기성 뉴클레오티드" 또는 "무염기성 뉴클레오티드 유사체"는 또한 종종 본 명세서 및 당업계에서 슈도(pseudo)-뉴클레오티드 또는 비정형 모이어티로 언급될 수 있다. 뉴클레오티드가 핵산의 모노머 단위이지만, 일반적으로 리보스 또는 데옥시리보스 당, 포스페이트, 및 염기(DNA 중의 아데닌, 구아닌, 티민, 또는 사이토신; RNA 중의 아데닌, 구아닌, 유라실, 또는 사이토신)으로 이루어진다. 무염기성 또는 유사-뉴클레오티드는 염기가 없으며, 따라서 엄격하게는 본 용어는 당업계에서 일반적으로 사용되는 뉴클레오티드가 아니다. 무염기성 데옥시리보스 모이어티는, 예를 들어, 무염기성 데옥시리보스-3'-포스페이트; 1,2-다이데옥시-D-리보푸라노스-3-포스페이트; 1,4-안하이드로-2-데옥시-D-리보톨-3-포스페이트를 포함한다. 역위 무염기성 데옥시리보스 모이어티는 반대의 데옥시리보무염기성; 3',5' 반대의 데옥시무염기성 5'-포스페이트를 포함한다.

[0301] 본 명세서에서 사용되는 용어 "캡핑 모이어티" (z)는 (N')y의 5' 말단과 공유적으로 연결될 수 있는 모이어티를 포함하며, 무염기성 리보스 모이어티, 무염기성 데옥시리보스 모이어티, 2' O 알킬 변형을 포함하는 변형 무염기성 리보스 및 무염기성 데옥시리보스 모이어티; 역위 무염기성 리보스 및 무염기성 데옥시리보스 모이어티 및 그것의 변형; C6-아미노-Pi; L-DNA 및 L-RNA를 포함하는 거울 뉴클레오티드; 5'OMe 뉴클레오티드; 및 4',5'-메틸렌 뉴클레오티드를 포함하는 뉴클레오티드 유사체; 1-(β-D-에리트로푸라노실)뉴클레오티드; 4'-티오 뉴클레오티드, 카보사이클릭 뉴클레오티드; 5'-아미노-알킬 포스페이트; 1,3-다이아미노-2-프로필 포스페이트, 3-아미노프로필 포스페이트; 6-아미노헥실 포스페이트; 12-아미노도데실 포스페이트; 하이드록시프로필 포스페이트; 1,5-안하이드로헥시톨 뉴클레오티드; 알파-뉴클레오티드; 트레오-펜토프라노실 뉴클레오티드; 비고리 3',4'-세코 뉴클레오티드; 3,4-다이하이드록시뷰틸 뉴클레오티드; 3,5-다이하이드록시펜틸 뉴클레오티드, 5'-5'-역위 무염기성 모이어티; 1,4-뷰탄다이올 포스페이트; 5'-아미노; 및 가교 또는 비가교 메틸포스포네이트 및 5'-머캡토 모이어티를 포함한다.

[0302] 어떤 캡핑 모이어티는 무염기성 리보스 또는 무염기성 데옥시리보스 모이어티; 역위 무염기성 리보스 또는 무염기성 데옥시리보스 모이어티; C6-아미노-Pi; L-DNA 및 L-RNA를 포함하는 거울 뉴클레오티드일 수 있다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 핵산 분자는 하나 이상의 반대의 뉴클레오티드, 예를 들어 반대의 티미딘 또는 반대의 아데닌(예를 들어 문헌[Takei, et al., 2002. JBC 277(26):23800-06]를 참조)를 사용하여 합성될 수 있다.

[0303] 본 명세서에서 사용되는 용어 "비정형 모이어티"는 무염기성 모이어티, 역위 무염기성 모이어티, 탄화수소(알킬) 모이어티 및 그것의 유도체를 포함하는 비뉴클레오티드 모이어티를 말하며, 추가로 데옥시리보뉴클레오티드, 변형된 데옥시리보뉴클레오티드, 거울 뉴클레오티드 (L-DNA 또는 L-RNA), 비염기쌍 뉴클레오티드 유사체 및 2'-5' 뉴클레오티드 간 포스페이트 결합에 의해 인접한 뉴클레오티드에 결합된 뉴클레오티드; LNA를 포함하는 가교 핵산 및 에틸렌 가교 핵산, 결합 변형된(예를 들어, PACE) 및 염기 변형된 뉴클레오티드뿐만 아니라 비정형 모이어티로서 본 명세서에서 명확하게 개시된 추가적인 모이어트를 포함한다.

[0304] 본 명세서에서 사용되는 용어 "억제하다", "하향 조절하다", 또는 "감소하다"는 유전자의 발현, 또는 하나 이상의 단백질 또는 단백질 서브유닛(예를 들어, mRNA)을 암호화하는 RNA 분자 또는 동일한 RNA 분자의 수준, 또는 하나 이상의 단백질 또는 단백질 서브유닛의 활성이 억제 인자(예컨대, 핵산 분자, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 구조적 특징을 가지는 siNA)가 없을 때 관찰되는 것 이하로 감소되는 것을 의미하며; 예를 들어 발현은 억제제가 없을 때 관찰된 것보다 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5 또는 그 미만으로 감소될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0305]

도 1은 다양한 리포터 세포주 상에서 GFP siNA의 효과를 나타내는 막대 그래프. HEK293, 인간 섬유육종 세포주, 인간 HSC 주 hTERT 또는 NRK 세포주에 인간 hsp47 cDNA-GFP 또는 래트 GP46 cDNA-GFP 구성체의 렌티 바이러스 도입에 의해 세포주를 확립하였다. 음성 대조군 siNA 또는 GFP에 대한 siNA를 세포에 도입하였고, GFP 형광을 측정하였다. 결과는 GFP에 대한 siNA가 상이한 세포주에서 상이한 정도로 형광성을 녹다운(knock down)시키는 것을 나타내었다. 293_HSP47-GFP 및 293_GP46-GFP 세포주는 그것들이 트랜스펙션되는 것의 평이함 및 떨어진 형광성에 대한 민감도에 기인하여 siHsp47 스크리닝을 선택하였다.

도 2는 293_HSP47-GFP 및 293_GP46-GFP 세포주에서 다양한 siHsp47의 세포독성 및 떨어진 효율을 나타내는 일련의 막대 그래프. 결과는 siHsp47-C, siHsp47-2 및 siHsp47-2d이 실질적인 세포독성 없이 인간 hsp47 및 래트 GP46(인간 hsp47 상동체)를 둘 다 효율적으로 녹다운시켰다. GP46에 대한 siGp46A는 인간 hsp47을 떨어뜨리지 않는다. 추가적으로 새로 설계된 siHsp47는 래트 GP46를 녹다운에서 siGp46A를 능가한다.

도 3은 인간 HSC 세포주 hTERT를 사용하여 TaqMan(등록상표) qPCR에 의해 측정된 다양한 siHsp47의 효과를 녹다운시키는 것을 나타내는 막대 그래프. Y 축은 hsp47의 남아 있는 mRNA 수준을 나타낸다. HSP47-C는 시험한 모든 hsp47 siNA 중에서 가장 효과적이었다.

도 4는 hTERT 세포 상의 콜라겐 I 발현에서 상이한 hsp47 siNA의 효과를 나타내는 막대 그래프. 콜라겐 I mRNA 수준을 TaqMan(등록상표) 프로브를 사용하여 실시간 정량적 PCR로 측정하였다. Y축은 콜라겐 I의 남아있는 mRNA 발현 수준을 나타낸다. 결과는 콜라겐 I mRNA 수준이 일부의 후보(siHsp47-2, siHsp47-2d, 및siHsp47-1과 그것의 조합)로 처리한 세포 중에서 상당히 감소된 것을 나타낸다.

도 5는 siHSP47로 처리한 동물에서 간의 섬유증 영역의 감소를 나타낸 그래프.

도 6은 인간 hsp47 mRNA cDNA의 예시적인 핵산 서열(서열 번호: 1; GenBank 등록 번호: NM_001235에서 개시된 cDNA 에 기반함).

도 7은 인간 hsp47의 예시적인 핵산 서열(서열 번호: 2).

도 8은 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 230-1486에 대응하는 인간 hsp47 cDNA(서열 번호: 59)의 핵산 서열을 암호화하는 단백질.

도 9a 내지 도 9i는 각각 브롬화 에티듐 염색에 의해 검출되는 화합물_1, 화합물_2, 화합물_3, 화합물_4, 화합물_5, 화합물_6, 화합물_7, 화합물_8 및 화합물_9의 혈장 안정성을 도시.

도 10a 내지 도 10i는 각각 화합물_1, 화합물_2, 화합물_3, 화합물_4, 화합물_5, 화합물_6, 화합물_7, 화합물_8 및 화합물_9의 표적 상의/표적을 벗어난 활성을 도시. AS_CM은 완전한 매치 삽입물을 포함하는 플라스미드에 대한 화합물의 안티센스 가닥의 활성을 나타내며; AS_SM은 씨딩 서열 삽입물을 포함하는 플라스미드에 대한 화합물의 안티센스 가닥의 활성을 나타내고; S_CM은 완전한 매치 삽입물을 포함하는 플라스미드에 대한 화합물의 센스 가닥 활성을 나타낸다. 모든 분석은 래트 REF52 세포에서 수행된 도 10f에서 나타낸 데이터를 제외하고 인간 세포 중에서 수행하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0306]

RNA 간섭 및 siNA 핵산 분자

[0307]

RNA 간섭은 짧은 간섭 RNA(siRNA)에 의해 매개된 동물 내 서열 특이적 전사 후 유전자 침묵의 과정을 말한다(문헌[Zamore et al., 2000, Cell, 101, 25-33; Fire et al., 1998, Nature, 391, 806; Hamilton et al., 1999, Science, 286, 950-951; Lin et al., 1999, Nature, 402, 128-129; Sharp, 1999, Genes & Dev., 13:139-141; and Strauss, 1999, Science, 286, 886]). 식물에서 대응하는 과정(Heifetz et al., 국제특허출원 공개 WO 99/61631)은 종종 전사 후 유전자 침묵(PTGS) 또는 RNA 침묵으로 언급된다. 전사 후 유전자 침묵의 과정은 외래 유전자의 발현을 방지하기 위해 사용된 환경적으로 보존적인 세포 방어가 되는 것으로 생각된다(문헌[Fire et al., 1999, Trends Genet., 15, 358]). 외래 유전자 발현으로부터 이러한 보호는 바이러스 감염으로부터 또는 상동성 단일 가닥 RNA 또는 바이러스 게놈 RNA를 특이적으로 파괴하는 세포 반응을 통해 숙주 세포에 트랜스포손(transposon) 요소의 무작위 통합으로부터 유래된 이중 가닥 RNA(dsRNA)의 생성에 반응하여 발달될 수 있다. 세포 내 dsRNA의 존재는 또한 완전히 특징 지어진 메커니즘을 통해 RNAi 반응을 촉발한다. 이 메커니즘은 이중 가닥 RNA-특이적 리보뉴클레아제를 수반하는 다른 알려진 메커니즘, 예컨대 리보뉴클레아제 L에 의한 mRNA의 비 특이적 절단을 초래하는 단백질 키나제 PKR 및 2',5'-올리고아데닐레이트 신시타제의 dsRNA-매개 활성화로부터

초래된 인터페론 반응과 상이한 것으로 나타난다(예를 들어 미국 특허 제6,107,094호; 제5,898,031호; 문헌 [Clemens et al., 1997, J. Interferon & Cytokine Res., 17, 503-524; Adah et al., 2001, Curr. Med. Chem., 8, 1189] 참조).

[0308] 세포 내 긴 dsRNA의 존재는 다이서(dicer)로서 언급되는 리보뉴클레아제 III 효소의 활성을 자극한다(문헌 [Bass, 2000, Cell, 101, 235; Zamore et al., 2000, Cell, 101, 25-33; Hammond et al., 2000, Nature, 404, 293]). 다이서는 짧은 간섭 RNA(siRNA)로서 알려진 dsRNA의 짧은 조각에 dsRNA의 처리와 관련된다(문헌 [[Zamore et al., 2000, Cell, 101, 25-33; Bass, 2000, Cell, 101, 235; Bernstein et al., 2001, Nature, 409, 363]). 다이서 활성으로부터 유래된 짧은 간섭 RNA는 전형적으로 길이가 약 21 내지 약 23개의 뉴클레오티드이며, 약 19개의 염기쌍 듀플렉스를 포함한다(문헌[Zamore et al., 2000, Cell, 101, 25-33; Elbashir et al., 2001, Genes Dev., 15, 188]). 다이서는 또한 번역 대조군에 연루된 보존적 구조의 RNA 전구체로부터 21- 및 22-뉴클레오티드 짧은 제약 RNA(small temporal RNA: stRNA)의 절단에 연루되었다(문헌[Hutvagner et al., 2001, Science, 293, 834]). RNAi는 보통 RNA-유발 침묵 복합체(RNA-induced silencing complex: RISC)로 언급되는 엔도뉴클레아제 복합체를 특징으로 하는데, 이는 siRNA 듀플렉스의 안티센스 가닥에 상보적인 서열을 가지는 단일 가닥 RNA의 절단을 매개한다. 표적 RNA의 절단은 siRNA 듀플렉스의 안티센스 가닥에 상보적인 영역의 중간에 생긴다(문헌[Elbashir et al., 2001, Genes Dev., 15, 188]).

[0309] RNAi는 다양한 시스템에서 연구되었다. 문헌[Fire et al., 1998, Nature, 391, 806]에서 카에노르하브디티스 엘레간스(*C. elegans*) 내 RNAi가 처음으로 관찰되었다. 문헌[Bahramian and Zarbl, 1999, Molecular and Cellular Biology, 19, 274-283 및 Wianny and Goetz, 1999, Nature Cell Biol., 2, 70]는 포유류 시스템에서 dsRNA에 의해 매개되는 RNAi를 설명한다. 문헌[Hammond et al., 2000, Nature, 404, 293]는 dsRNA로 트랜스펙션된 초파리 세포 내 RNAi를 설명한다. 문헌[Elbashir et al., 2001, Nature, 411, 494 및 Tuschl et al., 국제특허출원 공개 WO 01/75164]는 인간 배아 신장 및 HeLa 세포를 포함하는 배양된 포유류 세포 내에서 합성 21-뉴클레오티드 RNA의 듀플렉스의 도입에 의해 유발된 RNAi를 설명한다. 초파리 배자 용해물에서 최근의 연구는(문헌[Elbashir et al., 2001, EMBO J., 20, 6877 및 Tuschl et al., 국제특허출원 공개 WO 01/75164호])는 siRNA 길이, 구조, 화학적 조성물, 및 효율적인 RNAi 활성을 매개하는데 필수적인 서열에 대한 어떤 필요조건을 나타내었다.

[0310] 핵산 분자(예를 들어 본 명세서에서 개시되는 구조적 특징을 가짐)는 서열 특이적 방식으로 RNA 간섭 "RNAi" 또는 유전자 침묵을 매개함으로써 유전자 발현 또는 바이러스 복제를 억제하거나 또는 하향조절할 수 있다(예를 들어, 문헌[Zamore et al., 2000, Cell, 101, 25-33; Bass, 2001, Nature, 411, 428-429; Elbashir et al., 2001, Nature, 411, 494-498; 및 Kreutzer et al., 국제특허출원 WO 00/44895호; Zernicka-Goetz et al., 국제특허출원 WO 01/36646호; Fire, 국제특허출원 WO 99/32619호; Plaetinck et al., 국제특허출원 WO 00/01846; Mello and Fire, 국제특허출원 WO 01/29058호; Deschamps-Depaillette, 국제특허출원 WO 99/07409; 및 Li et al., 국제특허출원 WO 00/44914호; Allshire, 2002, Science, 297, 1818-1819; Volpe et al., 2002, Science, 297, 1833-1837; Jenuwein, 2002, Science, 297, 2215-2218; 및 Hall et al., 2002, Science, 297, 2232-2237; Hutvagner and Zamore, 2002, Science, 297, 2056-60; McManus et al., 2002, RNA, 8, 842-850; Reinhart et al., 2002, Gene & Dev., 16, 1616-1626; 및 Reinhart & Bartel, 2002, Science, 297, 1831]를 참조).

[0311] siNA 핵산 분자는 2개의 별개의 폴리뉴클레오티드 가닥으로부터 조립될 수 있으며, 하나의 가닥은 센스 가닥이며 나머지는 안티센스 가닥인데, 안티센스와 센스 가닥은 자기-상보적이고(즉, 각각의 가닥은 다른 가닥에서 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다); 예컨대 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 제공되는 핵산 분자에 대해 본 명세서에서 설명되는 임의의 길이 및 구조를 가지는 듀플렉스 또는 이중 가닥 구조를 형성하되, 예를 들어 이중 가닥 영역(듀플렉스 영역)은 약 15 내지 약 49(예를 들어, 약 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 또는 49개의 염기쌍)이며; 안티센스 가닥은 표적 핵산 분자(즉, hsp47 mRNA) 또는 그의 부분에서 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 가닥은 표적 핵산 서열 또는 그의 부분(예를 들어, 본 명세서에서 핵산 분자의 약 17 내지 약 49 또는 그 이상의 뉴클레오티드는 표적 핵산 또는 그의 부분에 상보적이다)에 대응하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0312] 어떤 양태 및 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 "RISC 길이" 분자일 수 있고, 또는 이하에 더욱 상세하게 설명되는 다이서 기질일 수 있다.

- [0313] siNA 핵산 분자는 별개의 센스 및 안티센스 서열 또는 영역을 포함할 수 있으며, 센스 및 안티센스 영역은 당업계에 알려진 바와 같은 뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 링커 분자에 의해 공유적으로 연결되며, 또는 대안으로 이온성 상호작용, 수소 결합, 반데르발스 상호작용, 소수성 상호작용, 및/또는 스택킹(stackings) 상호작용에 의해 비공유 연결된다. 핵산 분자는 표적 유전자의 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 핵산 분자는 표적 유전자의 발현 억제에 야기하는 방식으로 표적 유전자의 뉴클레오타이드 서열과 상호작용할 수 있다.
- [0314] 대안으로, siNA 핵산 분자는 단일 폴리뉴클레오타이드로부터 조립되며, 핵산 분자의 자기-상보적 센스 및 안티센스 영역은 핵산 염기화 또는 비핵산 염기화된 링커(들)에 의해 연결되며, 즉, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하도록(예를 들어, 당업계에 잘 알려진 바와 같은 "헤어핀" 구조를 형성하도록) 접히는 안티센스 영역 및 센스 영역을 가지는 하나의 단일 폴리뉴클레오타이드의 부분이다. 이러한 siNA 핵산 분자는 듀플렉스, 비대칭 듀플렉스, 헤어핀 또는 비대칭 헤어핀 2차 구조를 가지는 폴리뉴클레오타이드일 수 있으며, 자기-상보적 센스 및 안티센스 영역을 가지며, 안티센스 영역은 별개의 표적 핵산 분자 또는 그것이 부분에서 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열 및 표적 핵산 서열(예를 들어 hsp47 mRNA의 서열)에 대응하는 뉴클레오타이드 서열을 가지는 센스 영역을 포함한다. 이러한 siNA 핵산 분자는 2이상의 루프 구조를 가지는 원형의 단일 가닥 폴리뉴클레오타이드 및 자기-상보적 센스 및 안티센스 영역을 포함하는 스템(stem)일 수 있으며, 안티센스 영역은 표적 핵산 분자 또는 그의 부분에서 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열 및 표적 핵산 서열 또는 그의 부분에 대응하는 뉴클레오타이드 서열을 가지는 센스 영역을 포함하고, 원형의 폴리뉴클레오타이드는 RNAi를 매개할 수 있는 활성 핵산 분자를 만들도록 생체 내 또는 시험관 내에서 처리될 수 있다.
- [0315] 다음의 명명법은 siNA 분자의 길이 및 돌출부를 설명하기 위하여 당업계에서 종종 사용되며, 본 명세서 및 실시예를 통해서 사용될 수 있다. 듀플렉스에 대해 주어진 명칭은 올리고머의 길이 및 돌출부의 존재 또는 부재를 나타낸다. 예를 들어, "21+2" 듀플렉스는 둘 다 길이가 21개의 뉴클레오타이드이며, 또한 21-량체 siRNA 듀플렉스 또는 21-량체 핵산으로서 칭해지고, 2개의 뉴클레오타이드 3'-돌출부를 가지는 2개의 핵산 가닥을 함유한다. "21-2" 설계는 2개의 뉴클레오타이드 5'-돌출부를 가지는 21-량체 핵산 듀플렉스를 말한다. 21-0 설계는 돌출부(블런트)가 없는 21-량체 핵산 듀플렉스이다. "21+2UU"는 2-뉴클레오타이드 3'-돌출부를 가지는 21-량체 듀플렉스이며, 3'-말단에서 말단의 2개의 뉴클레오타이드는 둘 다 U잔기이다(이는 표적 서열과 미스매치를 초래할 수 있다). 앞서 언급한 명명법은 다양한 가닥의 길이, 듀플렉스 및 돌출부의 siNA 분자에 적용될 수 있다(예컨대 19-0, 21+2, 27+2, 등). 또 다르지만 유사한 명명법에서, "25/27"는 2-뉴클레오타이드 3'-돌출부와 함께 25개의 염기 센스 가닥 및 27개의 염기 안티센스 가닥을 가지는 비대칭적 듀플렉스이다. "27/25"는 27개 염기 센스 가닥 및 25개 염기 안티센스 가닥을 가지는 비대칭적 듀플렉스이다.
- [0316] **화학적 변형**
- [0317] 특정 양태 및 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 하나 이상의 변형(또는 화학적 변형)을 포함한다. 어떤 구체예에서, 이러한 변형은 표준 리보뉴클레오타이드 또는 RNA 분자(즉, 표준 아데노신, 사이토신, 유라실, 또는 구아노신 모이어티를 포함)보다는 상이한 분자를 만드는 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오타이드로 임의의 변화를 포함하는데; 이는 "비변형된" 리보뉴클레오타이드 또는 비변형된 리보핵산으로 언급될 수 있다. 아데노신, 사이토신, 티민, 또는 구아노신 모이어티에 의해 표시되는 2'-데옥시 당을 가지는 전통적인 DNA 염기 및 폴리뉴클레오타이드는 "비변형된 데옥시리보뉴클레오타이드" 또는 "비변형된 데옥시리보핵산"로 언급될 수 있으며; 따라서, 본 명세서에서 사용된 용어 "비변형된 뉴클레오타이드" 또는 "비변형된 핵산"은 반대로 명확하게 표시되지 않는다면 "비변형된 리보뉴클레오타이드" 또는 "비변형된 리보핵산"을 말한다. 이러한 변형은 뉴클레오타이드 당, 뉴클레오타이드 염기, 뉴클레오타이드 포스포이트 기 및/또는 폴리뉴클레오타이드의 포스포이트 백본에 있을 수 있다.
- [0318] 어떤 구체예에서 본 명세서에서 개시되는 것과 같은 변형은 분자의 RNAi 활성을 증가시키기 위해 및/또는 분자의 생체 내 안정성, 특히 혈청 내 안정성을 증가시키기 위해, 및/또는 분자의 생체이용가능성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 변형의 비제한적 예는, 제한 없이, 뉴클레오타이드 간 또는 뉴클레오타이드 내 결합; 핵산 분자의 임의의 위치 및 가닥에서 데옥시뉴클레오타이드 또는 다이데옥시리보뉴클레오타이드; 아미노, 플루오로, 메톡시, 알콕시 및 알킬로부터 바람직하게 선택되는 2'-위치에서 변형이 있는 핵산(예를 들어, 리보핵산); 2'-데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로 리보뉴클레오타이드, "보편적 염기" 뉴클레오타이드, "비고리" 뉴클레오타이드, 5-C-메틸 뉴클레오타이드, 바이오틴 기, 및 말단의 그라이세릴 및/또는 반대의 데옥시 무염기성 잔기 포함, 입체적으로 방해된 분자, 예컨대 형광 분자 등을 포함한다. 다른 뉴클레오타이드 변경유전자(modifier)는 3'-데옥시아데노신(코디세핀), 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(AZT), 2',3'-다이데옥시이노

신(ddI), 2',3'-다이데옥시-3'-티아시티딘(3TC), 2',3'-다이데하이드로-2',3'-다이데옥시티미딘(d4T) 및 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(AZT)의 모노포스페이트 뉴클레오타이드, 2',3'-다이데옥시-3'-티아시티딘(3TC) 및 2',3'-다이데하이드로-2',3'-다이데옥시티미딘(d4T)을 포함할 수 있었다. 다양한 변형에서 추가적인 세부사항은 이하에 더욱 상세하게 설명된다.

[0319] 변형된 뉴클레오타이드는 노던 형태(Northern conformation)(예를 들어, 노던 유사회전 주기, 예를 들어 문헌 [Saenger, Principles of Nucleic Acid Structure, Springer-Verlag ed., 1984]를 참조)를 가지는 것을 포함한다. 노던 배치를 가지는 뉴클레오타이드의 비제한적 예는 잠금 핵산(LNA) 뉴클레오타이드(예를 들어, 2'-O, 4'-C-메틸렌-(D-리보푸라노실) 뉴클레오타이드); 2'-메톡시메톡시 (MOE) 뉴클레오타이드; 2'-메틸-티오-에틸, 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-클로로 뉴클레오타이드, 2'-아지도 뉴클레오타이드, 및 2'-O-메틸 뉴클레오타이드를 포함한다. 잠금 핵산, 또는 LNA이, 예를 들어, 문헌[Elman et al., 2005; Kurreck et al., 2002; Crinelli et al., 2002; Braasch and Corey, 2001; Bondensgaard et al., 2000; Wahlestedt et al., 2000; 및 국제특허 공개 WO 00/47599호, WO 99/14226호, 및 WO 98/39352호 및 WO 2004/083430호]에서 설명된다. 한 구체예에서, LNA는 센스 가닥의 5' 말단에 포함된다.

[0320] 화학적 변형은 또한 비잠금 핵산, 또는 비뉴클레오타이드인 UNA, C2'-C3' 결합이 존재하지 않는 비고리 유사체를 포함하며(UNA는 진짜 뉴클레오타이드가 아니지만, 그것들은 본 명세서에서 고려되는 "변형된" 뉴클레오타이드 또는 변형된 핵산의 범주에 포함된다). 특정 구체예에서, 돌출부를 가지는 핵산 분자는 돌출부 위치(즉, 2개의 뉴클레오타이드 돌출부)에 UNA를 가지도록 변형될 수 있다. 다른 구체예에서, UNA는 3'- 또는 5'-말단에 포함된다. UNA는 핵산 가닥을 따라서, 즉 위치 7에서 어디에나 위치될 수 있다. 핵산 분자는 하나 이상의 UNA를 함유할 수 있다. 예시적인 UNA는 문헌[Nucleic acids Symposium Series No. 52 p. 133-134 (2008)]에서 개시된다. 어떤 구체예에서, 본 명세서에서 설명되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 하나 이상의 UNA; 또는 하나의 UNA를 포함한다. 일부 구체예에서, 3'-돌출부를 가지는 본 명세서에서 설명되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 3'-돌출부에서 하나 또는 두 개의 UNA를 포함한다. 일부 구체예에서 본 명세서에서 설명되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 안티센스 가닥에서; 예를 들어 안티센스 가닥의 위치 6 또는 7에서 UNA(예를 들어 하나의 UNA)를 포함한다. 화학적 변형은 또한, 예를 들어 본 명세서에 개시된 바와 같은 짝지어지지 않은 뉴클레오타이드 유사체를 포함한다. 화학적 변형은 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 비정형 모이어티를 포함한다.

[0321] 화학적 변형은 또한 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 부분 상에서 말단의 변형을 포함하며, 또한 캡핑 모이어티로 알려져 있다. 이러한 말단의 변형은 뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 지질, 펩티드, 및 당으로부터 선택된다.

[0322] 화학적 변형은 또한 6원의 "6원 고리 뉴클레오타이드 유사체"를 포함한다. 6원 고리 뉴클레오타이드 유사체의 예는 문헌[Allart, et al (Nucleosides & Nucleotide, 1998, 17:1523-1526.; 및 Perez-Perez, et al., 1996, Bioorg. and Medicinal Chem Letters 6:1457-1460)]에서 개시되며, 핵시톨 및 알트리톨 뉴클레오타이드 모노머를 포함하는 6-원 고리 뉴클레오타이드 유사체를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 국제특허출원 WO 2006/047842호에서 개시된다.

[0323] 화학적 변형은 또한 보통의 자연적으로 발생하는 뉴클레오타이드와 비교하여 반대의 키랄성을 가지는 "거울" 뉴클레오타이드를 포함하며; 즉 거울 뉴클레오타이드는 자연적으로 발생하는 D-뉴클레오타이드의 "L-뉴클레오타이드" 유사체일 수 있다(미국 특허 제6,602,858호 참조). 거울 뉴클레오타이드는 포스포포티오에이트 또는 포스포네이트 모이어티와 같이 예를 들어 본 명세서에서 설명하는 것과 같은 적어도 하나의 당 또는 염기 변형을 추가로 포함할 수 있다. 미국 특허 제 6,602,858호는 적어도 하나의 L-뉴클레오타이드 치환을 포함하는 핵산 촉매를 개시한다. 거울 뉴클레오타이드는, 예를 들어 L-DNA(L-데옥시리보아데노신-3'-포스페이트(거울 dA); L-데옥시리보사이티딘-3'-포스페이트(거울 dC); L-데옥시리보구아노신-3'-포스페이트(거울 dG); L-데옥시리보티미딘-3'-포스페이트(거울상 dT)) 및 L-RNA(L-리보아데노신-3'-포스페이트(거울 rA); L-리보시티딘-3'-포스페이트(거울 rC); L-리보구아노신-3'-포스페이트(거울 rG); L-리보유라실-3'-포스페이트(거울 dU)를 포함한다.

[0324] 일부 구체예에서, 변형된 리보뉴클레오타이드는 5' 말단의 위치(위치 번호 1)에서 뉴클레오타이드로서 유용할 수 있는 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 예를 들어 5'OMe DNA(5-메틸-데옥시리보구아노신-3'-포스페이트); PACE(데옥시리보아데노신 3' 포스포노아세테이트, 데옥시리보시티딘 3' 포스포노아세테이트, 데옥시리보구아노신 3' 포스포노아세테이트, 데옥시리보티미딘 3' 포스포노아세테이트에서 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0325] 변형은 본 명세서에서 개시된 핵산 분자의 하나 이상의 가닥, 예를 들어 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 가닥 둘 다에 존재할 수 있다. 어떤 구체예에서, 안티센스 가닥은 변형을 포함할 수 있고, 센스 가닥은 단지 비변형

된 RNA를 포함할 수 있다.

[0326] 뉴클레오염기

[0327] 본 명세서에 개시한 핵산의 뉴클레오염기는 비변형된 리보뉴클레오티드(퓨린 및 피리미딘), 예컨대 아데닌, 구아닌, 사이토신, 유라실을 포함할 수 있다. 가닥 중 하나 또는 둘 다에서 뉴클레오염기는 천연 및 합성 뉴클레오염기, 예컨대 티민, 잔틴, 하이포잔틴, 이노신, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 임의의 "보편적 염기" 뉴클레오티드; 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 다른 알킬 유도체, 5-할로유라실 및 사이토신, 5-프로필 유라실 및 사이토신, 6-아조 유라실, 사이토신 및 티민, 5-유라실(슈도유라실(pseudouracil)), 4-티오유라실, 8-할로, 아미노, 티올, 티오알킬, 하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-트라이플루오로메틸 및 다른 5-치환된 유라실 및 사이토신, 7-메틸구아닌, 데아자퓨린, 퓨린 및 피리미딘의 헤테로사이클릭 치환된 유사체, 예를 들어, 아미노에틸옥시 페녹사진, 퓨린 및 피리미딘의 유도체(예를 들어, 1-알킬-, 1-알케닐-, 헤테로방향족- 및 1-알킬 유도체) 및 그것의 호변체, 8-옥소-N6-메틸아데닌, 7-다이아자잔틴, 5-메틸사이토신, 5-메틸유라실, 5-(1-프로필일)유라실, 5-(1-프로필일) 사이토신 및 4,4-에타노사이토신)로 변형될 수 있다. 다른 적당한 염기의 예는 비퓨리닌 및 비피리미딜 염기, 예컨대 2-아미노피리딘 및 트라이아진을 포함한다.

[0328] 당 모이어티

[0329] 본 명세서에서 개시된 핵산 내 당 모이어티는 임의의 변형 없이 2'-하이드록실-펜토폴라노실 당 모이어티를 포함할 수 있다. 대안으로, 당 모이어티는, 예컨대 2'-데옥시-펜토폴라노실 당 모이어티, D-리보스, 핵소스, 펜토폴라노실 당 모이어티의 2' 위치에서 변형, 예컨대 2'-O-알킬(2'-O-메틸 및 2'-O-에틸을 포함), 즉, 2'-알콕시, 2'-아미노, 2'-O-알릴, 2'-S-알킬, 2'-할로젠 (2'-플루오로, 클로로, 및 브로모를 포함), 2'-메톡시에톡시, 2'-O-메톡시에틸, 2'-O-2-메톡시에틸, 2'-알릴옥시($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2'-프로파르길, 2'-프로필, 에틸닐, 에테닐, 프로페닐, CF, 시아노, 이미다졸, 카복실레이트, 티오에이트, C1 내지 C10 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴 또는 아랄킬, OCF_3 , OCN , O-, S-, 또는 N- 알킬; O-, S, 또는 N-알케닐; SOCH_3 ; SO_2CH_3 ; ONO_2 ; NO_2 , N_3 ; 헤테로사이클로알킬; 헤테로사이클로알카릴; 아미노알킬아미노; 그 중에서도 폴리알킬아미노 또는 치환된 실릴로, 예를 들어 EP 0 586 520 B1 또는 EP 0 618 925 B1에서 설명하는 바와 같이 변형될 수 있다.

[0330] 알킬 기는 직쇄 알킬 기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 뷰틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등), 분지쇄 알킬 기(아이소프로필, tert-뷰틸, 아이소뷰틸, 등), 사이클로알킬(비고리) 기(사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸), 알킬 치환된 사이클로알킬 기, 및 사이클로알킬 치환된 알킬 기를 포함하는 포화된 지방족 기를 포함한다. 어떤 구체예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그것의 백본에 6개 또는 더 소수의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄에 대해 $\text{C}_1\text{-C}_6$, 분지쇄에 대해 $\text{C}_3\text{-C}_6$), 및 더 바람직하게는 4개 또는 더 소수를 가진다. 마찬가지로, 바람직한 사이클로알킬은 그것의 고리 구조 내에 3-8개의 탄소 원자, 및 더 바람직하게는 고리 구조 내에 5 또는 6개의 탄소를 가질 수 있다. 용어 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기를 포함한다. 알킬 기는 탄화수소 백본의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 대체하는 치환기를 가지는 알킬 모이어티와 같은 치환된 알킬 기일 수 있다. 이러한 치환체는, 예를 들어 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노(알킬 아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설페닐, 설펜에이트, 설펜아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0331] 알콕시 기는 산소 원자에 공유적으로 연결된 치환된 및 비치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 프로폭시, 뷰톡시, 및 펜톡시 기를 포함한다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로겐화된 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노(알킬 아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 우레이도를 포함), 아미디노,

이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설퍼닐, 설펜에이트, 설펜모일, 설펜아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로젠 치환된 알콕시 기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 클로로메톡시, 다이클로로메톡시, 트라이클로로메톡시 등을 포함한다.

[0332] 일부 구체예에서, 펜타푸라노실 고리는 펜타푸라노실 고리의 C2'-C3'-결합이 없는 비고리 유도체로 치환될 수 있다. 예를 들어, 2-하이드록시메톡시메틸 기는 비고리뉴클레오타이드는 보통 dNMP 중에 존재하는 2'-데옥시리보푸라노실 당으로 치환될 수 있다.

[0333] 할로젠은 플루오르, 브롬, 염소, 요오드를 포함한다.

[0334] 백본

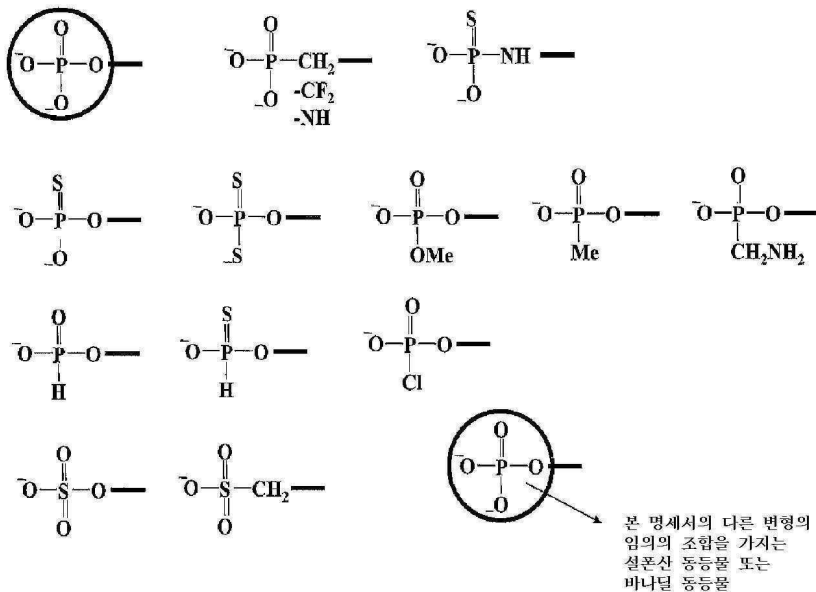
[0335] 본 명세서에 개시된 핵산의 뉴클레오타이드 서브유닛은 포스포다이에스터 결합에 의해 서로 연결될 수 있다. 포스포다이에스터 결합은 다른 결합으로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 포스포로티오에이트, 티오포스페이트-D-리보스 독립체, 트라이에스터, 티오에이트, 2'-5' 가교 백본(또한 5'-2' 또는 2'5' 뉴클레오타이드 또는 2'5' 리보뉴클레오타이드로 언급될 수 있다), PACE, 3'-(또는 -5')데옥시-3'-(또는 -5')티오-포스포로티오에이트, 포스포로다이트오에이트, 포스포로셀레네이트, 3'-(또는 -5')데옥시 포스포네이트, 보라노 포스페이트, 3'-(또는 -5')데옥시-3'-(또는 5')아미노 포스포아미데이트, 수소 포스포네이트, 포스포네이트, 보라노 포스페이트 에스터, 포스포아미데이트, 알킬 또는 아릴 포스포네이트 및 포스포트라이에스터 변형, 예컨대 알킬포스포트라이에스터, 포스포트라이에스터 포스포러스 결합, 5'-에톡시포스포다이에스터, P-알킬옥시포스포트라이에스터, 메틸포스포네이트, 및 인을 함유하지 않는 결합, 예를 들어, 카보네이트, 카바메이트, 실릴, 황, 설펜에이트, 설펜아미드, 포름아세탈, 티오포름아세탈, 옥심, 메틸렌이미노, 메틸렌메틸이미노, 메틸렌하이드라조, 메틸렌다이메틸하이드라조 및 메틸렌옥시메틸이미노 결합.

[0336] 본 명세서에서 개시된 핵산 분자는 펩티드 핵산(PNA) 백본을 포함할 수 있다. PNA 백본은 펩티드 결합에 의해 연결된 반복적인 N-(2-아미노에틸)-글라이신 단위를 포함한다. 퓨린, 피리미딘, 천연 및 합성 염기와 같은 다양한 염기는 메틸렌 카보닐 결합에 의해 백본에 연결된다.

[0337] 말단의 포스페이트

[0338] 변형은 말단의 포스페이트 기에서 만들어질 수 있다. 상이한 안정화 화학반응의 비 제한적 예는, 예를 들어 (1) [3'-3']-반대의 데옥시리보스; (2) 데옥시리보뉴클레오타이드; (3) [5'-3']-3'-데옥시리보뉴클레오타이드; (4) [5'-3']-리보뉴클레오타이드; (5) [5'-3']-3'-O-메틸 리보뉴클레오타이드; (6) 3'-그라이세틸; (7) [3'-5']-3'-데옥시리보뉴클레오타이드; (8) [3'-3']-데옥시리보뉴클레오타이드; (9) [5'-2']-데옥시리보뉴클레오타이드; 및 (10) [5'-3']-다이데옥시리보뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 서열의 3'-말단을 안정화시키기 위하여 사용될 수 있다. 추가로 비변형된 백본 화학반응은 본 명세서에서 설명되는 하나 이상의 상이한 백본 변형과 조합될 수 있다.

[0339] 예시적인 화학적으로 변형된 말단의 포스페이트 기는 이하에 나타내는 것을 포함한다:



[0340]

[0341] 컨쥬게이트

[0342] 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 변형된 뉴클레오타이드 및 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 컨쥬게이트, 예를 들어 화학적으로 변형된 핵산 분자에 공유 부착된 컨쥬게이트를 포함할 수 있다. 컨쥬게이트의 비제한적 예는 Vargeese 등의 미국 제10/427,160호에서 설명되는 컨쥬게이트 및 리간드를 포함한다. 컨쥬게이트는 생체분해 가능한 링커를 통해 핵산 분자(예컨대 siNA 분자)에 공유 부착될 수 있다. 컨쥬게이트 분자는 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 화학적으로 변형된 핵산 분자의 가닥 둘 다의 3'-말단에 부착될 수 있다. 컨쥬게이트 분자는 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 화학적으로 변형된 핵산 분자의 가닥 둘 다의 5'-말단에 부착될 수 있다. 컨쥬게이트 분자는 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 화학적으로 변형된 핵산 분자 가닥 둘 다, 또는 임의의 그것의 조합의 3'-말단 및 5'-말단 둘 다에 부착될 수 있다. 한 구체예에서, 컨쥬게이트 분자는 생물학적 시스템, 예컨대 세포에 화학적으로 변형된 핵산 분자의 전달을 용이하게 하는 분자를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 화학적으로 변형된 핵산 분자에 부착된 컨쥬게이트 분자는 폴리에틸렌 글라이콜, 인간 혈청 알부민, 또는 세포 흡수를 매개할 수 있는 세포 수용체에 대한 리간드이다. 화학적으로 변형된 핵산 분자에 부착될 수 있는 본 발명에 의해 고려되는 특이적 컨쥬게이트 분자의 예는 Vargeese 등의 미국 제10/201,394호에서 설명된다.

[0343] 링커

[0344] 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA)는 핵산의 안티센스 영역에 대한 핵산의 센스 영역을 결합시키는 뉴클레오타이드, 비뉴클레오타이드, 또는 혼합된 뉴클레오타이드/비뉴클레오타이드 링커를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 링커는 길이가 ≥ 2 의 뉴클레오타이드, 예를 들어 길이가 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드의 링커일 수 있다. 뉴클레오타이드 링커는 핵산 앵타머일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "앵타머" 또는 "핵산 앵타머"는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 핵산 분자를 말하되, 핵산 분자는 그것의 천연 설정에서 표적 분자에 의해 인식되는 서열을 포함하는 서열을 가진다. 대안으로, 앵타머는 표적 분자(예컨대 hsp47 mRNA)에 결합하는 핵산 분자일 수 있으며, 표적 분자는 핵산과 자연적으로 결합하지 않는다. 예를 들어, 앵타머는 단백질의 리간드 결합 도메인에 결합함으로써, 단백질과 자연적으로 발생하는 리간드의 상호작용을 방지하도록 사용될 수 있다. 이것은 비제한적 예이며, 당업자는 다른 구체예가 당업계에서 일반적으로 알려진 기법을 사용하여 용이하게 만들어질 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 문헌[Gold et al.; 1995, Annu. Rev. Biochem., 64, 763; Brody and Gold, 2000, J. Biotechnol., 74, 5; Sun, 2000, Curr. Opin. Mol. Ther., 2, 100; Kusser, 2000, J. Biotechnol., 74, 27; Hermann and Patel, 2000, Science, 287, 820; 및 Jayasena, 1999, Clinical Chemistry, 45, 1628]을 참조한다.

[0345] 비뉴클레오타이드 링커는 무염기성 뉴클레오타이드, 폴리에터, 폴리아민, 폴리아미드, 펩티드, 탄수화물, 지질, 고분자탄화수소(polyhydrocarbon) 또는 다른 폴리머 화합물(예를 들어, 2 내지 100개의 에틸렌 글라이콜 단위를

가지는 것과 같은 폴리에틸렌 글라이콜)을 포함할 수 있다. 특이적 예는 문헌[Seela and Kaiser, Nucleic acids Res. 1990, 18:6353 및 Nucleic acids Res. 1987, 15:3113; Cload and Schepartz, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113:6324; Richardson and Schepartz, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113:5109; Ma et al., Nucleic acids Res. 1993, 21:2585 and Biochemistry 1993, 32:1751; Durand et al., Nucleic acids Res. 1990, 18:6353; McCurdy et al., Nucleosides & Nucleotide 1991, 10:287; Jschke et al., Tetrahedron Lett. 1993, 34:301; Ono et al., Biochemistry 1991, 30:9914; Arnold et al., 국제특허 공개 WO 89/02439호; Usman et al., 국제특허 공개 WO 95/06731호; Dudycz et al., 국제특허 공개 WO 95/11910호 및 Ferentz and Verdine, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113:4000]에 의해 설명되는 것을 포함한다.

[0346] 5' 말단, 3' 말단 및 돌출부

[0347] 본 명세서에서 개시되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 양 측면의 두 가닥 말단일 수 있고, 양 측면에 돌출부 또는 두 가닥 및 돌출부 말단의 조합을 가질 수 있다. 돌출부는 센스 또는 안티센스 가닥의 5'- 또는 3'-말단 중 하나에서 생길 수 있다.

[0348] 이중 가닥 핵산 분자(예를 들어, siNA)의 5'- 및/또는 3'-말단은 두 가닥 말단일 수 있고 또는 돌출부를 가진다. 5'-말단은 두 가닥 말단일 수 있고, 3'-말단은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 중 하나에 돌출부를 가진다. 다른 구체예에서, 3'-말단은 두 가닥 말단일 수 있고, 5'-말단은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 중 하나에 돌출부를 가진다. 또 다른 구체예에서, 5'- 및 3'-말단은 둘 다 두 가닥 말단이며 또는 5'- 및 3'-말단은 둘 다 돌출부를 가진다.

[0349] 핵산 가닥의 하나의 또는 둘 다의 5'- 및/또는 3'-말단은 유리 하이드록실 기를 포함할 수 있다. 임의의 핵산 분자 가닥의 5'- 및/또는 3'-말단은 화학적 변형을 포함하도록 변형될 수 있다. 이러한 변형은 핵산 분자를 안정화시킬 수 있고, 예를 들어 3'-말단은 핵산 분자 변형의 존재에 기인하여 증가된 안정성을 가질 수 있다. 말단 변형(예를 들어, 말단의 캡)의 예는, 그 중에서도 유럽 특허 EP 586,520 및 EP 618,925에 설명된 것 및 본 명세서에 개시된 다른 변형으로서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 무염기성, 테옥시 무염기성, 반대의 (테옥시) 무염기성, 그라이세틸, 다이뉴클레오타이드, 비고리 뉴클레오타이드, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, CN, CF, 메톡시, 이미다졸, 카복실레이트, 티오에이트, C₁ 내지 C₁₀ 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴 또는 아랄킬, OCF₃, OCN, O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; SOCH₃; SO₂CH₃; ONO₂; NO₂, N₃; 헤테로사이클로알킬; 헤테로사이클로알카릴; 아미노알킬아미노; 폴리알킬아미노 또는 치환된 실릴을 포함한다.

[0350] 핵산 분자는 임의의 돌출부 뉴클레오타이드를 포함하지 않는 두 가닥 말단, 즉 말단들을 가지는 것을 포함한다. 핵산 분자는 하나 이상의 두 가닥 말단을 포함할 수 있다. 두 가닥 말단의 핵산 분자는 핵산 분자의 각 가닥에 존재하는 뉴클레오타이드의 수와 동일한 다수의 염기쌍을 가진다. 핵산 분자는 하나의 두 가닥 말단을 포함할 수 있으며, 예를 들어 안티센스 가닥의 5'-말단 및 센스 가닥의 3'-말단은 임의의 돌출부 뉴클레오타이드를 가지지 않는다. 핵산 분자는 하나의 두 가닥 말단을 포함하며, 예를 들어 안티센스 가닥의 3'-말단 및 센스 가닥의 5'-말단은 임의의 돌출부 뉴클레오타이드를 가진다. 핵산 분자는 2개의 두 가닥 말단을 포함하며, 예를 들어 안티센스 가닥의 3'-말단 및 센스 가닥의 5'-말단뿐만 아니라 안티센스 가닥의 5'-말단 및 센스 가닥의 3'-말단은 임의의 돌출부 뉴클레오타이드를 가지지 않는다. 두 가닥 말단의 핵산 분자에 존재하는 다른 뉴클레오타이드는, 예를 들어 미스매치, 벌지(bulge), 루프 또는 동요 염기(wobble base)를 포함하여 RNA 간섭을 매개하는 핵산 분자의 활성을 조절할 수 있다.

[0351] 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 어떤 구체예에서, 분자의 적어도 하나의 말단은 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 돌출부(예를 들어 1 내지 8개의 돌출부 뉴클레오타이드)를 가진다. 예를 들어, 본 명세서에서 개시되는 이중 가닥 핵산 분자 가닥 중 하나 또는 둘 다는 5'-말단 또는 3'-말단에서 또는 둘 다에서 돌출부를 가질 수 있다. 돌출부는 핵산 분자의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 중 하나 또는 둘 다에 존재할 수 있다. 돌출부의 길이는 하나의 뉴클레오타이드만큼 짧고 1 내지 8개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드만큼 길 수 있고 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 뉴클레오타이드임); 일부 바람직한 구체예에서 돌출부는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 뉴클레오타이드이며; 예를 들어 돌출부는 2개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 돌출부를 형성하는 뉴클레오타이드(들)는 테옥시리보뉴클레오타이드(들), 리보뉴클레오타이드(들), 천연 및 비천연 뉴클레오타이드, 본 명세서에서 개시된 것과 같은 당, 염기 또는 포스페이트 기에서 변형된 임의의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 이중 가닥 핵산 분자는 5'- 및 3'-돌출부를 둘 다 가질 수 있다. 5'- 및 3'-말단에서 돌출부는 상이한 길이를 가질 수 있다. 돌출부는 테옥시리보뉴클레오타이드일 수 있는 적어도 하나의 핵산 변형을 포함할 수 있다. 하나 이상의 테옥시리보뉴클레오타이드는 5'-말단에 있을 수 있다. 핵산 분자의 각각의 반대 가닥의 3'-말단은 돌출부를 가지지

않을 수 있고, 더 바람직하게는 데옥시리보뉴클레오타이드 돌출부가 아니다. 하나 이상의 데옥시리보뉴클레오타이드는 3'-말단에 있을 수 있다. dsRNA의 각각의 반대 가닥의 5'-말단은 돌출부를 가지지 않을 수 있고, 더 바람직하게는 데옥시리보뉴클레오타이드 돌출부가 아니다. 가닥의 5'- 또는 3'-말단 중 하나에서 돌출부는 1 내지 8개(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)의 짝지어지지 않은 뉴클레오타이드일 수 있으며, 바람직하게는 돌출부는 2-3개의 짝지어지지 않은 뉴클레오타이드; 더 바람직하게는 2개의 짝지어지지 않은 뉴클레오타이드이다. 핵산 분자는 약 1 내지 약 20개(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20); 바람직하게는 1-8개(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 뉴클레오타이드의 돌출부 말단을 가지는 듀플렉스 핵산 분자, 예를 들어 약 19개의 염기쌍 및 3'-말단의 모노뉴클레오타이드, 다이뉴클레오타이드, 또는 트라이뉴클레오타이드 돌출부를 가지는 약 21-뉴클레오타이드 듀플렉스를 포함할 수 있다. 본 명세서의 핵산 분자는 두 가닥 말단을 가지는 듀플렉스 핵산 분자를 포함할 수 있으며, 양 말단은 두 가닥 말단이며, 또는 대안으로, 말단 중 하나가 블런트이다. 본 명세서에서 개시된 핵산 분자는 하나 이상의 두 가닥 말단을 포함할 수 있으며, 두 가닥 말단은 임의의 돌출부 뉴클레오타이드를 가지지 않는다. 한 구체예에서, 두 가닥 말단의 핵산 분자는 핵산 분자의 각 가닥에 존재하는 뉴클레오타이드의 수와 동일한 다수의 염기쌍을 가진다. 핵산 분자는 하나의 두 가닥 말단을 포함할 수 있으며, 예를 들어 안티센스 가닥의 5'-말단 및 센스 가닥의 3'-말단은 임의의 돌출부 뉴클레오타이드를 가지지 않는다. 핵산 분자는 하나의 두 가닥 말단을 포함할 수 있으며, 예를 들어 안티센스 가닥의 3'-말단 및 센스 가닥의 5'-말단은 돌출부 뉴클레오타이드를 가지지 않는다. 핵산 분자는 2개의 두 가닥 말단을 포함할 수 있으며, 예를 들어 안티센스 가닥의 3'-말단 및 센스 가닥의 5'-말단뿐만 아니라 안티센스 가닥의 5'-말단 및 센스 가닥의 3'-말단은 임의의 돌출부 뉴클레오타이드를 가지지 않는다. 어떤 바람직한 구체예에서 핵산 화합물은 두 가닥 말단이다. 두 가닥 말단의 siNA 분자에 존재하는 다른 뉴클레오타이드는, 예를 들어 미스매치, 벌지, 루프 또는 동요 염기를 포함하여 RNA 간섭을 매개하는 핵산 분자의 활성을 조절할 수 있다.

[0352] 다른 구체예에서, 본 명세서에서 설명하는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)의 돌출부 뉴클레오타이드 중 하나 이상 또는 모두는 본 명세서에서 설명하는 바와 같이 변형되며; 예를 들어 뉴클레오타이드 중 하나 또는 모두는 2'-데옥시뉴클레오타이드일 수 있다.

[0353] 변형의 양, 위치 및 패턴

[0354] 본 명세서에서 개시된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 핵산 분자에 존재하는 뉴클레오타이드의 총 수의 백분율로서 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 이와 같이, 핵산 분자는 약 5% 내지 약 100% 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 변형된 뉴클레오타이드)를 포함할 수 있다. 주어진 핵산 분자에 존재하는 변형된 뉴클레오타이드의 실제 백분율은 핵산에 존재하는 뉴클레오타이드의 총 수에 의존할 것이다. 핵산 분자가 단일 가닥이라면, 변형 백분율은 단일 가닥 핵산 분자에 존재하는 뉴클레오타이드의 총 수에 의존할 것이다. 마찬가지로, 핵산 분자가 이중 가닥이라면, 변형 백분율은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 다에 존재하는 뉴클레오타이드의 총 수를 기준으로 할 수 있다.

[0355] 본 명세서에서 개시된 핵산 분자는 핵산 분자 내 총 뉴클레오타이드의 백분율로서 비변형된 RNA를 포함할 수 있다. 그것으로서, 핵산 분자는 약 5% 내지 약 100% 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 핵산 분자에 존재하는 총 뉴클레오타이드의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%)를 포함할 수 있다.

[0356] 산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 약 1 내지 약 5개, 구체적으로 약 1, 2, 3, 4, 또는 5 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합, 및/또는 하나 이상의(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상) 보편적 염기 변형된 뉴클레오타이드, 및 선택적으로 3'-말단, 5'-말단, 또는 센스 가닥의 3'-과 5'-말단 둘 다에서 말단 캡 분자를 포함할 수 있으며; 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 5개 이상, 구체적으로 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합, 및/또는 하나 이상의(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상) 보편적 염기 변형된 뉴클레오타이드, 및 선택적으로 3'-말단, 5'-말단, 또는 안티센스 가닥의 3'-과 5'-말단 둘 다에서 말단 캡 분자를 포함할 수 있다. 핵산 분자는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 이상을 포함할 수 있고, 센스 및/또는 안티센스 핵산 가닥의 피리미딘 뉴클레오타이드는 3'-말단, 5'-말단, 또는 3'- 및 5'-말단 둘 다에서 약 1 내지 약 5개 이상, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합 및/또는 말단 캡 분자와 함께 또는 없이 2'-데옥시, 2'-O-메

틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오타이드로 화학적으로 변형되며, 동일 또는 상이한 가닥이다.

- [0357] 핵산 분자는 핵산 분자의 각 가닥에서 약 1 내지 약 5개 또는 그 이상의(구체적으로 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상)의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합을 포함할 수 있다.
- [0358] 핵산 분자는, 예를 들어 하나 또는 둘 다의 핵산 서열 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 3'-과 5'-말단 둘 다에서 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합을 포함할 수 있다. 게다가, 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합(들)은 하나 또는 둘 다의 핵산 서열 가닥 내 다양한 다른 위치에 존재할 수 있으며, 예를 들어 siNA 분자 중 하나 또는 둘 다의 가닥에서 피리미딘 뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드 간 결합을 포함하는 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 이상은 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합을 포함할 수 있고, 또는 siNA 분자 중 하나 또는 둘 다의 가닥에서 퓨린 뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드 간 결합을 포함하는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상은 2'-5' 뉴클레오타이드 간 결합을 포함할 수 있다.
- [0359] 화학적으로 변형된 짧은 간섭 핵산(siNA) 분자는 안티센스 영역을 포함할 수 있으며, 안티센스 영역에 존재하는 임의의(예를 들어, 하나 이상의 또는 모두) 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이고(예를 들어, 모든 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이다), 안티센스 영역에 존재하는 임의의(예를 들어, 하나 이상의 또는 모두) 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오타이드이다(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오타이드이다).
- [0360] 화학적으로 변형된 짧은 간섭 핵산(siNA) 분자는 안티센스 영역을 포함할 수 있으며, 안티센스 영역에 존재하는 임의의(예를 들어, 하나 이상의 또는 모두) 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이고(예를 들어, 모든 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이다), 안티센스 영역에 존재하는 임의의(예를 들어, 하나 이상의 또는 모두) 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다).
- [0361] 세포 내부에서 또는 시험관 내 시스템에서 재구성된 hsp47에 대해 RNA 간섭(RNAi)을 매개할 수 있는 화학적으로 변형된 짧은 간섭 핵산(siNA) 분자는 센스 영역을 포함할 수 있으며, 센스 영역에 존재하는 하나 이상의 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이고(예를 들어, 모든 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이다), 센스 영역에 존재하는 하나 이상의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오타이드(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오타이드이다), 및 안티센스 영역이며, 안티센스 영역에 존재하는 하나 이상의 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이고(예를 들어, 모든 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 피리미딘 뉴클레오타이드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오타이드이며), 안티센스 영역에 존재하는 하나 이상의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다). 센스 영역 및/또는 안티센스 영역은 말단 캡 변형, 예컨대 임의의 변형을 가질 수 있으며, 선택적으로 센스 및/또는 안티센스 서열의 3'-말단, 5'-말단에서, 또는 3' 및 5'-말단 둘 다에 존재한다. 센스 및/또는 안티센스 영역은 선택적으로 약 1 내지 약 4개(예를 들어, 약 1, 2, 3, 또는 4) 2'-데옥시뉴클레오타이드를 가지는 3'-말단의 뉴클레오타이드 돌출부를 추가로 포함할 수 있다. 돌출부 뉴클레오타이드는 하나 이상의(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4 또는 그 이상) 포스포로티오에이트, 포스포노아세테이트, 및/또는 티오포스포노아세테이트 뉴클레오타이드 간 결합을 추가로 포함할 수 있다. 동일 영역 내 퓨린 뉴클레오타이드는 대안으로 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드일 수 있고(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드임) 안티센스 영역에 존재하는 하나 이상의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다). 센스 영역에서 하나 이상의 퓨린 뉴클레오타이드는 대안으로 퓨린 리보뉴클레오타이드일 수 있으며(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 퓨린 리보뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 퓨린 리보뉴클레오타이드임) 안티센스 영역에 존재하는 임의의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오타이드는 2'-0-메틸 퓨린 뉴클레오타이드이다).

린 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 퓨린 뉴클레오티드이다). 센스 영역에서 및/또는 안티센스 영역에 존재하는 하나 이상의 퓨린 뉴클레오티드는 다르게는 2'-데옥시 뉴클레오티드, 잠금 핵산(LNA) 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 뉴클레오티드, 4'-티오뉴클레오티드, 및 2'-O-메틸 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다(예를 들어, 모든 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 뉴클레오티드, 잠금 핵산(LNA) 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 뉴클레오티드, 4'-티오뉴클레오티드, 및 2'-O-메틸 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되며 또는 대안으로 다수의 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 뉴클레오티드, 잠금 핵산(LNA) 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 뉴클레오티드, 4'-티오뉴클레오티드, 및 2'-O-메틸 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다).

[0362] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 설명되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 안티센스 가닥 내; 예를 들어 안티센스 가닥의 위치 6 또는 위치 7에서 변형된 뉴클레오티드(예를 들어 하나의 변형된 뉴클레오티드)를 포함한다.

[0363] 변형 패턴 및 교차 변형

[0364] 본 명세서에 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 변형된 및 비변형된 핵산의 패턴을 가질 수 있다. 뉴클레오티드의 연속적 신장에서 뉴클레오티드의 변형 패턴은 표준 포스포다이에스터 결합을 통해 또는 적어도 부분적으로 포스포로티아에이트 결합을 통해 서로 공유 연결된 단일 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 군 내에 함유된 변형일 수 있다. 따라서 본 명세서에서 생각되는 "패턴"은 반복 단위가 있을 수는 있지만, 필수적으로 수반해야 할 필요는 없다. 본 명세서에 제공된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)와 함께 사용될 수 있는 변형 패턴의 예는 Giese의 미국 특허 제7,452,987호에서 개시된 것을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 Giese의 미국 특허 제7,452,987호의 도 2에서 다이어그램으로 나타낸 패턴과 유사하거나 동일한 변형 패턴을 가진 것을 포함한다.

[0365] 변형된 뉴클레오티드 또는 변형된 뉴클레오티드의 군은 센스 또는 안티센스 가닥의 5'-말단 또는 3'-말단에 있을 수 있고, 옆에 있는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 군은 변형된 뉴클레오티드 또는 군의 양 측면에 배열되며, 옆에 있는 뉴클레오티드 또는 군은 비변형되거나 또는 선행하는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 군의 동일한 변형을 가지지 않는다. 그러나, 옆에 있는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 군은 상이한 변형을 가질 수 있다. 변형된 뉴클레오티드 또는 변형된 뉴클레오티드 군의 이런 서열 각각, 및 비변형된 또는 상이하게 변형된 뉴클레오티드 또는 비변형된 또는 상이하게 변형된 뉴클레오티드의 군은 1회 이상 반복될 수 있다.

[0366] 일부 패턴에서, 가닥의 5'-말단의 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드인 한편, 다른 패턴에서 가닥의 5'-말단의 뉴클레오티드는 비변형된 뉴클레오티드이다. 일부 패턴에서, 가닥의 5'-말단은 변형된 뉴클레오티드의 기로 출발하는 한편, 다른 패턴에서, 5'-말단의 끝은 뉴클레오티드의 비변형된 기이다. 이 패턴은 핵산 분자의 제1 신장 또는 제2 신장 또는 둘 다에 있을 수 있다.

[0367] 핵산 분자의 한 가닥의 변형된 뉴클레오티드는 변형된 또는 비변형된 뉴클레오티드 또는 다른 가닥의 뉴클레오티드의 기에 대한 위치에서 상보적일 수 있다.

[0368] 다른 가닥의 변형 패턴에 대하여 하나의 가닥 상의 변형 또는 변형 패턴 사이의 상 이동이 있을 수 있으며, 변형 기는 중첩되지 않을 수 있다. 한 예에서, 센스 가닥의 뉴클레오티드의 변형 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오티드의 비변형된 기에 대응하도록 또는 그 반대로 이동한다.

[0369] 변형 기가 중첩되는 변형 패턴의 부분적 이동이 있을 수 있다. 임의의 주어진 가닥에서 변형된 뉴클레오티드는 선택적으로 동일한 길이일 수 있지만, 상이한 길이일 수도 있다. 유사하게, 임의의 주어진 가닥 내 비변형된 뉴클레오티드의 기는 선택적으로 동일한 길이 또는 상이한 길이일 수 있다.

[0370] 일부 패턴에서, 가닥의 말단에서 제2(끝에서 두 번째) 뉴클레오티드는 비변형된 뉴클레오티드 또는 비변형된 뉴클레오티드 기의 시작이다. 바람직하게는, 이 비변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 비변형된 기는 센스 및 안티센스 가닥 중 하나 또는 둘 다의 5'-말단 및 훨씬 바람직하게는 센스 가닥의 말단에 위치된다. 비변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 비변형된 기는 센스 가닥의 5'-말단에 위치될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 패턴은 교차의 단일 변형된 및 비변형된 뉴클레오티드를 이룬다.

[0371] 일부 이중 가닥 핵산 분자에서, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 비-변형된 뉴클레오티드, 바람직하게는 2'-O-메틸 변형되지 않은 뉴클레오티드는 대안의 방식으로 양 가닥에 포함되어, 대안의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 비변형된 또는 적어도 2'-O-메틸 변형을 포함하지 않는 뉴클레오티드의 패턴을 초래한다. 어떤 구체예에서, 2'-O-메틸 변형 및 비변형의 동일 서열은 제2 가닥에 존재하며; 다른 구체예에서 대안의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드는 센스 가닥에만 존재하며, 안티센스 가닥에는 존재하지 않고; 또 다른 구체예에서, 대안의

2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥에만 존재하며, 센스 가닥에는 존재하지 않는다. 어떤 구체예에서, 제2 가닥의 비변형된 뉴클레오타이드(들)와 제1 가닥 염기쌍 상의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드 또는 그 반대로 두 가닥 사이의 상 이동이 있다. 이 특정 배열에서, 즉, 가닥 둘 다에서 2'-O-메틸 변형된 및 비-변형된 뉴클레오타이드(들)의 염기쌍은 어떤 구체예에서 특히 바람직하다. 어떤 구체예에서, 대안의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드의 패턴은 완전한 핵산 분자; 완전한 듀플렉스 영역을 통해 존재한다. 다른 구체예에서 대안의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드의 패턴은 핵산의 일부; 또는 완전한 듀플렉스 영역에만 존재한다.

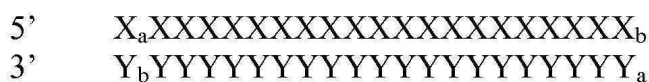
[0372] "상 이동" 패턴에서, 안티센스 가닥이 5' 말단에서 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드에 의해 출발한다면, 이에 의해 결과적으로 제2 뉴클레오타이드가 비변형되고, 제3, 제4, 제7 등의 뉴클레오타이드가 다시 2'-O-메틸 변형되는 반면, 제2, 제4, 제6, 제8 등의 뉴클레오타이드는 비변형된 뉴클레오타이드인 것이 바람직할 수 있다.

[0373] 예시적인 변형 위치 및 패턴

[0374] 예시적인 패턴은 이하에서 더욱 상세하게 설명되지만, 본 명세서에서 개시되고 당업계에 알려진 모든 가능한 핵산 분자의 특성을 가지는 패턴의 모든 교체가 생각된다(예를 들어, 제한되는 것은 아니지만, 센스 가닥의 길이, 안티센스 가닥의 길이, 듀플렉스 영역의 길이, 돌출부의 길이, 이중 가닥 핵산 분자 중 하나 또는 양 말단이 두 가닥 말단으로 되거나 돌출부를 가지는지 여부, 변형된 핵산의 위치, 변형된 핵산의 수, 변형 형태, 이중 돌출부 핵산 분자가 각 측면의 돌출부 상에서 동일한 또는 상이한 수의 뉴클레오타이드를 가지는지 여부, 하나 이상의 한 형태의 변형이 핵산 분자 내에서 사용되는지 여부, 및 연속 변형된/비변형된 뉴클레오타이드의 수를 포함하는 특징). 이하에 제공하는 모든 상세한 실시예에 대하여, 듀플렉스 영역은 19개의 뉴클레오타이드가 되는 것으로 나타났지만, 각각의 듀플렉스 영역의 가닥이 독립적으로 길이가 17-49개의 뉴클레오타이드일 수 있기 때문에 본 명세서에서 제공된 핵산 분자는 길이가 1 내지 49개의 뉴클레오타이드 범위의 듀플렉스 영역을 가질 수 있다. 예시적인 패턴이 본 명세서에 제공된다.

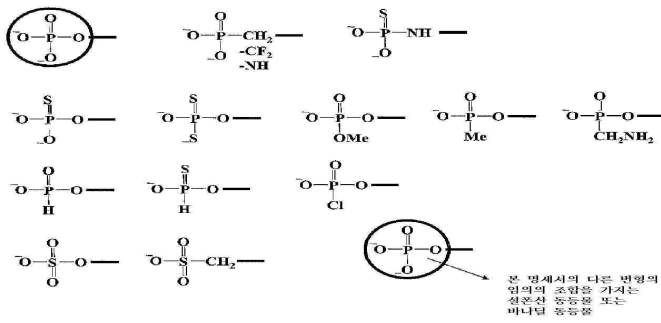
[0375] 핵산 분자는 변형된 핵산의 단일 또는 연속 설정을 포함하는 양 말단에서 두 가닥 말단(n이 0일 때)을 가질 수 있다. 변형된 핵산은 센스 또는 안티센스 가닥 중 하나에 따라서 임의의 위치에 위치될 수 있다. 핵산 분자는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 또는 49개의 연속적 변형된 뉴클레오타이드의 기를 포함할 수 있다. 변형된 핵산은 1%, 2%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 100%의 핵산 가닥을 구성할 수 있다. 바로 하기의 예의 변형된 핵산은 센스 가닥만, 안티 센스 가닥만, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 다에 있을 수 있다.

[0376] 일반적 핵산 패턴은 이하에 나타내며, X = 듀플렉스 영역 내 센스 가닥 뉴클레오타이드이고; X_a = 센스 가닥 내 5'-돌출부 뉴클레오타이드; X_b = 센스 가닥 내 3'-돌출부 뉴클레오타이드이고; Y = 듀플렉스 영역 내 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 이며; Y_a = 안티센스 가닥 내 3'-돌출부 뉴클레오타이드이고 ; Y_b = 안티센스 가닥 내 5'-돌출부 뉴클레오타이드이며; M = 듀플렉스 영역 내 변형된 뉴클레오타이드이다. 각각의 a 및 b는 독립적으로 0 내지 8이다(예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8). 각각의 X, Y, a 및 b는 독립적으로 변형되거나 또는 비변형된다. 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 길이가 17-49개의 뉴클레오타이드이다. 이하에 제공된 예는 19 뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역을 가지지만; 그러나, 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 17 내지 49개의 뉴클레오타이드 어디에서나 듀플렉스 영역을 가질 수 있고, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 17 내지 49개의 뉴클레오타이드이다.

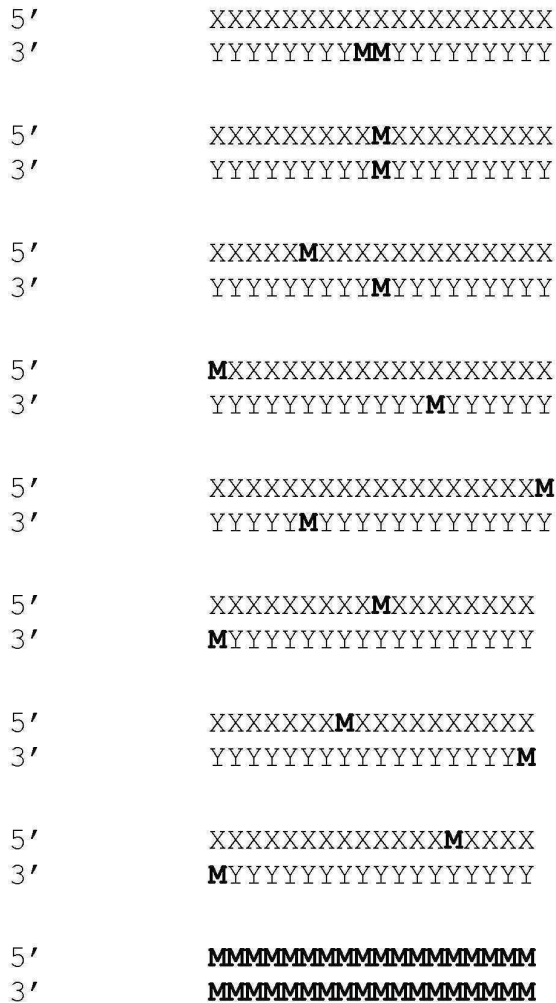


[0377]

[0378] 추가의 예시적인 핵산 분자 패턴은 이하에 나타내며, X = 비변형된 센스 가닥 뉴클레오타이드이고; x = 센스 가닥 내 비변형된 돌출부 뉴클레오타이드이며; Y = 비변형된 안티센스 가닥 뉴클레오타이드이고; y = 안티센스 가닥 내 비변형된 돌출부 뉴클레오타이드; M = 변형된 뉴클레오타이드이다. 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 길이가 17-49개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 이하에 제공된 예는 19개의 뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역을 가지며; 그러나, 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 17 내지 49개의 뉴클레오타이드 어디에서나 듀플렉스 영역을 가질 수 있고, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 17 내지 49개의 뉴클레오타이드이다.



[0379]



[0380]

[0381]

핵산 분자는 교차의 변형된 핵산을 가지는 양 말단에서 두 가닥 말단을 가질 수 있다. 변형된 핵산은 센스 또는 안티센스 가닥 중 하나에 따라서 임의의 위치에 위치될 수 있다.

5' **MXMXMXMXMXMXMXMXM**
3' **YMYMYMYMYMYMYMYMY**

5' **XXMXMXMXMXMXMXMXMX**
3' **MYMYMYMYMYMYMYMYMY**

5' **MMXMMXMMXMMXMMXMM**
3' **YMMYMMYMMYMMYMMYMM**

5' **XMMXMMXMMXMMXMMXMX**
3' **MMYMMYMMYMMYMMYMMY**

5' **MMMXXMMXMMXMMXMMXMM**
3' **YMMMYYMMYYMMYYMMYYMM**

[0382]

5' **XMMMXXMMXMMXMMXMMXMM**
3' **MMMYYMMYYMMYYMMYYMMYY**

[0383]

[0384] 단일의 변형된 핵산을 가지는 두 가닥 5'-말단 및 3'-말단 돌출부 끝을 가지는 핵산 분자.

[0385] 단일의 변형된 핵산을 가지는 5'-말단 돌출부 및 두 가닥 3'-말단을 가지는 핵산 분자.

[0386] 양 말단의 돌출부 및 모든 돌출부를 가지는 핵산 분자는 변형된 핵산이다. 바로 아래의 패턴에서, M은 변형된 핵산의 수 n이며, n은 0 내지 8의 정수(즉, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8)이다.

5' **XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMX**
3' **MYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY**

[0387]

[0388] 양 말단의 돌출부를 가지는 핵산분자 및 일부 돌출부 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다. 바로 아래의 패턴에서, M은 변형된 핵산의 수 n이며, x는 센스 가닥 내 비형된 돌출부 뉴클레오티드 n이고, y는 안티센스 가닥 내 비변형된 돌출부 뉴클레오티드의 수 n이며, 각각의 N은 독립적으로 0 내지 8의 정수(즉, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8)이고, 각각의 돌출부는 최대 20개의 뉴클레오티드이며; 바람직하게는 최대 8개의 뉴클레오티드(변형된 및/또는 비변형된)이다

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**M**
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**M**x
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**M**x**M**
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**M**x**M**x
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**M**x**M**x**M**
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**M**x**M**x**M**x
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

[0389]

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMxMxMxM
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMxMxMxMx
3' yYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' xMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' MxMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' xMxMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' MxMxMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' xMxMxMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' MxMxMxMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' xMxMxMxMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYy

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYM

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYMy

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYMyM

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYMyMy

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYMyMyM

[0390]

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYMyMyMy

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYMyMyMyM

5' xXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYYMyMyMyMy

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' MYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' yMYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' MyMYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' yMyMYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' MyMyMYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' yMyMyMYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' MyMyMyMYYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXx
3' yMyMyMyMYYYYYYYYYYYYYYYYYY

[0391]

[0392]

센스 영역의 3' 말단에서 변형된 뉴클레오티드.

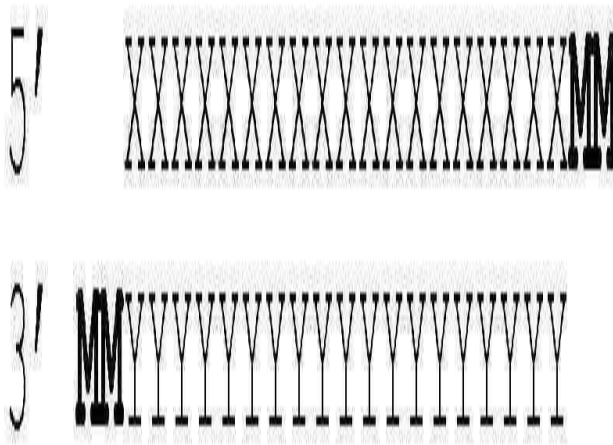
5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXM
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMM
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMMM
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYY

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMMMM
3' YYYYYYYYYYYYYYYYYY

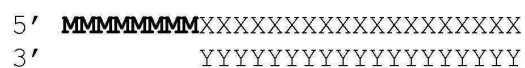
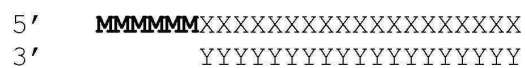
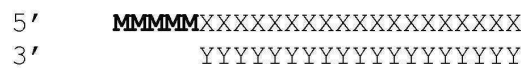
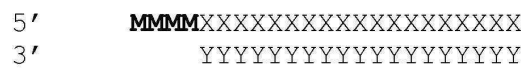
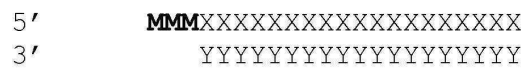
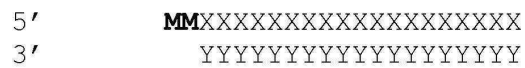
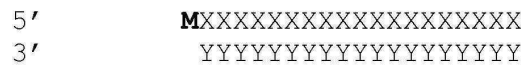
[0393]



[0394]

[0395]

센스 영역의 5' 말단에서 돌출부.



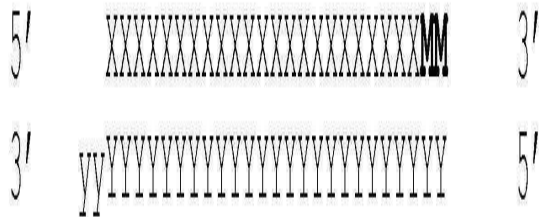
[0396]

[0397]

안티센스 영역의 3' 말단에서 돌출부.

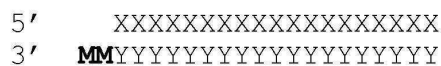
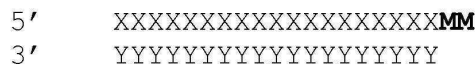
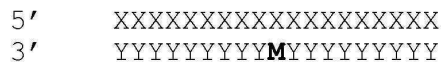
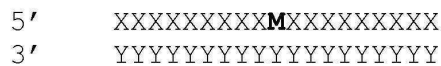


[0398]



[0399]

[0400] 센스 영역 내 변형된 뉴클레오티드(들)



[0401]

[0402] 예시적인 핵산 분자는 상기 사용한 기호와 함께 일직선으로 동등한 일반 구조와 함께 이하에 제공된다

[0403] 센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19 뉴클레오티드(즉, 19량체) 듀플렉스 영역 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 테옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 및 래트 hsp47에 대한 siHSP47-C siRNA.



[0404]



[0405]

[0406] 안티센스 가닥의 3'-말단에서 2개의 뉴클레오티드 돌출부 및 센스 가닥의 5'-말단 및 끝에서 두 번째 위치에서 2개의 변형된 뉴클레오티드를 가지는 인간 및 래트 hsp47에 대한 siHSP47-Cd siRNA.

5' GGACAGGCCUCUACAACUACUAC**dGdA** 3'
3' UUCCUGUCCGGAGAUGUUGAUGAUGCU 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' yyYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0407]

[0408] 센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19-량체 듀플렉스 영역, 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 데옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 및 래트 hsp47 cDNA 719-737에 대한 siHSP47-1 siRNA.

5' CAGGCCUCUACAACUACUAC**dTdT** 3'
3' **dTdT**GUCCGGAGAUGUUGAUGAU 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' **MM**YYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0409]

[0410] 센스 가닥의 3'-말단에서 두 가닥 말단이 있는 25-량체 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 2개의 뉴클레오티드 돌출부 및 센스 가닥의 5'-말단 및 끝에서 두 번째 위치에서 2개의 변형된 뉴클레오티드를 가지는 인간 hsp47 cDNA 719-743에 대한 siHSP47-1d siRNA.

5' CAGGCCUCUACAACUACUACGAC**dGdA** 3'
3' UUGUCCGGAGAUGUUGAUGAUGCUGCU 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' yyYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0411]

[0412] 센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19-량체 듀플렉스 영역, 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 데옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 hsp47 cDNA 469-487에 대한 siHSP47-2 siRNA.

5' GAGCACUCCAAGAUCAACU**dTdT** 3'
3' **dTdT**CUCGUGAGGUUCUAGUUGA 5'

[0413]

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' **MM**YYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0414]

[0415] 센스 가닥의 3'-말단에서 두 가닥 말단이 있는 25-량체 듀플렉스 영역 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 2개의 뉴클레오티드 돌출부 및 센스 가닥의 5'-말단 및 끝에서 두 번째 위치에서 2개의 변형된 뉴클레오티드를 가지는 인간 hsp47 cDNA 469-493에 대한 siHSP47-2d siRNA.

5' GAGCACUCCAAGAUCAACU**UCCGdCdG** 3'
3' UUCUCGUGAGGUUCUAGUUGAAGGCGC 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' yyYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0416]

[0417] 센스 가닥의 3'-말단에서 두 가닥 말단이 있는 25-량체 듀플렉스 영역 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 2개의 뉴클레오티드 돌출부 및 센스 가닥의 5'-말단 및 끝에서 두 번째 위치에서 2개의 변형된 뉴클레오티드를 가지는 래트 Gp46 cDNA 466-490에 대한 siHSP47-2d.

5' GAACACUCCAAGAUAACUCCG**dAdG** 3'
3' UUCUUGUGAGGUUCUAGUUGAAGGCUC 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' yyYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0418]

[0419]

센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19-량체 듀플렉스 영역, 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 데옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 hsp47 cDNA 980-998에 대한 siHSP47-3 siRNA.

5' CTGAGGCCATTGACAAGAA**dTdT** 3'
3' **dTdT**GACUCCGGUAACUGUUCUU 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' **MM**YYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0420]

[0421]

센스 가닥의 3'-말단에서 두 가닥 말단이 있는 25-량체 듀플렉스 영역 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 2개의 뉴클레오티드 돌출부 및 센스 가닥의 5'- 말단 및 끝에서 두 번째 위치에서 2개의 변형된 뉴클레오티드를 가지는 인간 hsp47 cDNA 980-1004에 대한 siHSP47-3d siRNA.

5' CTGAGGCCATTGACAAGAA**dGdC** 3'
3' UUGACUCCGGUAACUGUUCUUGUCCG 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' yyYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0423]

[0424]

센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19-량체 듀플렉스 영역, 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 데옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 hsp47 cDNA 735-753에 대한 siHSP47-4.

5' CUACGACGACGAGAAGGAA**dTdT** 3'
3' **dTdT**TGAUGCUGCUGCUCUCCUU 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' **MM**YYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0425]

[0426]

센스 가닥의 3'-말단에서 두 가닥 말단이 있는 25-량체 듀플렉스 영역 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 2개의 뉴클레오티드 돌출부 및 센스 가닥의 5'- 말단 및 끝에서 두 번째 위치에서 2개의 변형된 뉴클레오티드를 가지는 간 hsp47 cDNA 735-759에 대한 siHSP47-4d siRNA.

5' CUACGACGACGAGAAGGAAAAGC**dTdG** 3'
3' UUGAUGCUGCUGCUCUCCUUUUCGAC 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**MM** 3'
3' yyYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0427]

[0428]

센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19-량체 듀플렉스 영역, 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 데옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 hsp47 cDNA 621-639에 대한 siHSP47-5 siRNA.

5' GCCACACUGGGAUGAGAAAdTdT 3'
3' dTdTTCGUGUGACCCUACUCUUU 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMM 3'
3' MMYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0429]

[0430]

센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19-량체 듀플렉스 영역, 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 데옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 hsp47 cDNA 446-464에 대한 siHSP47-6 siRNA.

5' GCAGCAAGCAGCACUACAAdTdT 3'
3' dTdTTCGUCGUUCGUCGUGAUGUU 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMM 3'
3' MMYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0431]

[0432]

센스 및 안티센스 가닥의 3'-말단에서 19-량체 듀플렉스 영역, 및 변형된 2 뉴클레오티드(즉, 데옥시뉴클레오티드) 돌출부를 가지는 인간 hsp47 cDNA 692-710에 대한 siHSP47-7 siRNA.

5' CCGUGGGUGUCAUGAUGAUdTdT 3'
3' dTdTGGCACCCACAGUACUACUA 5'

5' XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXMM 3'
3' MMYYYYYYYYYYYYYYYYYY 5'

[0433]

[0434]

핵산 가닥 내 틈(nick) 및 갭(Gap)

[0435]

본 명세서에서 제공된 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 틈이 있거나 갭이 있는 가닥, 바람직하게는 센스 가닥을 가질 수 있다. 이와 같이, 핵산 분자는 3개 이상의 가닥, 예를 들어 국제 특허 출원 PCT/US07/081836에서 개시된 메로듀플렉스(meroduplex) RNA(mdRNA)를 가질 수 있다. 틈이 있거나 갭이 있는 가닥을 가지는 핵산 분자는 약 1-49개의 뉴클레오티드일 수 있으며, 또는 RISC 길이(예를 들어, 약 15 내지 25개의 뉴클레오티드) 또는 본 명세서에서 개시되는 것과 같은 다이서(Dicer) 기질 길이(예를 들어, 약 25 내지 30개의 뉴클레오티드)일 수 있다.

[0436]

3개 이상의 가닥을 가지는 핵산 분자는, 예를 들어 'A'(안티센스) 가닥, 'S1'(제2) 가닥, 및 'S2'(제3) 가닥을 포함하며, 이때 'S1' 및 'S2' 가닥은 'A' 가닥(예를 들어, mdRNA는 A:S1S2의 형태를 가질 수 있다)의 비중첩 영역과 상보적이며, 비중첩 영역을 가지는 염기쌍을 형성한다. S1, S2, 또는 그 이상의 가닥들은 함께 센스 가닥, 'A' 안티센스 가닥에 대해 실질적으로 유사한 것을 형성한다. 'S1' 및 'A' 가닥의 폴림에 의해 형성된 이중 가닥 영역은 'S2' 및 'A' 가닥의 폴림에 의해 형성된 이중 가닥 영역과 다르며 비중첩이다. 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 "갭이 있는" 분자일 수 있으며, "갭"은 0 뉴클레오티드 내지 약 10개의 뉴클레오티드(예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 뉴클레오티드)의 범위에 있는 것을 의미한다. 바람직하게는, 센스 가닥은 갭이 있다. 일부 구체예에서, A:S1 듀플렉스는 A:S1 듀플렉스와 A:S2 듀플렉스 사이에 위치된 'A' 가닥 내 적어도 하나의 짝지어 지지 않은 뉴클레오티드(약 10개 이하의 짝지어지지 않은 뉴클레오티드)로부터 초래되는 갭에 의해 A:S2 듀플렉스로부터 분리되며, 그것은 'A', 'S1', 또는 'S2' 가닥 중 하나 이상의 3'-말단에서 임의의 하나 이상의 짝지어지지 않은 뉴클레오티드와 다르다. A:S1 듀플렉스는 A:S1 듀플렉스와 A:S2 듀플렉스 사이의 0개의 뉴클레오티드 갭(즉, 여기서 2개의 뉴클레오티드 사이의 포스포다이에스터 결합만이 폴리뉴클레오티드 분자 내에서 파괴되거나 상실된다)에 의해 A:B2 듀플렉스로부터 분리될 수 있는데, 이는 또한 틈이 있는 dsRNA(ndsRNA)로 언급될 수 있다. 예를 들어, A:S1S2는 총 약 14개 염기쌍 내지 약 40개 염기쌍이 조합된 적어도 2개의 이중 가닥 영역을 가지는 dsRNA를 포함할 수 있으며, 이중 가닥 영역은 선택적으로 두 가닥 말단을 가지는 약 0 내지 약 10개의 뉴클레오티드의 갭에 의해 분리되고, 또는 A:S1S2는 10개 이하의 뉴클레오티드의 갭에 의해 분리된 적어도 2개의 이중 가닥 영역을 가지는 dsRNA를 포함할 수 있고, 이중 가닥 영역 중 적어도 2개는 5개의 염기쌍 내지 13개의 염기쌍을 포함한다.

[0437] 다이서 기질

[0438] 본 명세서에서 제공된 어떤 구체예에서, 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)는 예를 들어 Rossi의 미국 특허출원. 20050244858호에서 설명된 바와 같은 활성 핵산 분자를 생성하기 위하여 생체 내에서 처리된 전구체 "다이서 기질" 분자, 예를 들어 이중 가닥 핵산일 수 있다. 특정 조건 및 상황에서, 예를 들어 약 25 내지 약 30개의 뉴클레오타이드의 이런 상대적으로 더 긴 dsRNA siNA 종은 작용의 효능 및 지속에 대하여 예상치 못하게 효과적인 결과를 제공할 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속되지 않고, 더 긴 dsRNA종은 세포의 세포질에서 효소 다이서에 대한 기질로 작용하는 것으로 생각된다. 이중 가닥 핵산을 더 짧은 절편으로 절단하는 것에 더하여, 다이서는 세포질 표적 유전자로부터 유래된 파괴를 초래하는 RNA-유발 침묵 복합체(RISC 복합체)에 절단된 dsRNA로부터 유래된 단일 가닥 절단 생성물의 도입을 용이하게 할 수 있다.

[0439] 다이서 기질은 어떤 특징들을 가지는데, 이는 다이서에 의한 처리를 향상시킨다. 다이서 기질들은 충분한 길이를 가지며, 이는 다이서에 의해 처리되어 활성 핵산 분자를 만들고, 다음의 특성들 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다: (i) RNA는 비대칭이며, 예를 들어 제1 가닥(안티센스 가닥) 상에 3' 돌출부를 가지고 (ii) dsRNA는 다이서 결합의 배향 및 siRNA에 대한 dsRNA의 활성의 처리를 지시하는 제2 가닥(센스 가닥) 상의 변형된 3' 말단을 가진다.

[0440] 다이서 기질은 대칭적 또는 비대칭적일 수 있다. 다이서 기질에서 센스 가닥은 22-28개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 안티센스 가닥은 24-30개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있으며; 따라서, 일부 구체예에서 얻어진 다이서 기질은 안티센스 가닥의 3' 말단 상의 돌출부를 가질 수 있다. 다이서 기질은 2 염기 3'-돌출부가 있는 길이가 25 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 길이가 27개의 뉴클레오타이드를 가지는 안티센스 가닥을 가질 수 있다. 돌출부는 1-3개의 뉴클레오타이드, 예를 들어 2개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 센스 가닥은 또한 5' 포스포이트를 가질 수 있다.

[0441] 비대칭 다이서 기질은 2개의 리보뉴클레오타이드 대신 센스 가닥의 3'-말단에서 2개의 데옥시뉴클레오타이드를 추가로 함유할 수 있다. 일부 예시적인 다이서 기질 길이 및 구조는 21+0, 21+2, 21-2, 22+0, 22+1, 22-1, 23+0, 23+2, 23-2, 24+0, 24+2, 24-2, 25+0, 25+2, 25-2, 26+0, 26+2, 26-2, 27+0, 27+2, 및 27-2이다.

[0442] 다이서 기질의 센스 가닥은 길이가 약 22 내지 약 30(예를 들어, 약 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30); 약 22 내지 약 28; 약 24 내지 약 30; 약 25 내지 약 30; 약 26 내지 약 30; 약 26 내지 29; 또는 약 27 내지 약 28 뉴클레오타이드일 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에서 다이서 기질은 센스 및 안티센스 가닥을 함유하며, 그것은 길이가 적어도 약 25개의 뉴클레오타이드 및 길이가 약 30개 이하의 뉴클레오타이드; 약 26 내지 29개의 뉴클레오타이드; 또는 27개의 뉴클레오타이드이다. 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이(두 가닥 말단), 다른 길이(돌출부를 가짐), 또는 그것의 조합일 수 있다. 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 폴리뉴클레오타이드 또는 상이한 폴리뉴클레오타이드 상에 존재할 수 있다. 다이서 기질은 약 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 27개의 뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역을 가질 수 있다.

[0443] 본 명세서에서 제공되는 다른 siNA 분자와 마찬가지로, 다이서 기질의 안티센스 가닥은 생물학적 조건 하에서, 예컨대 진행 세포의 원형질 내에서 안티센스 가닥을 푸는 임의의 서열을 가질 수 있다.

[0444] 다이서 기질은 다른 핵산 분자(예컨대 siNA 분자)에 대해 당업계에 알려진 및/또는 본 명세서에서 설명되는 뉴클레오타이드 염기, 당 또는 포스포이트 백본에 대한 임의의 변형을 가질 수 있다. 어떤 구체예에서, 다이서 기질은 센스 가닥의 3' 말단에 위치한 적당한 변경유전자에 의한 다이서 처리를 위해 변형된 센스 가닥을 가질 수 있으며, 즉 dsRNA는 다이서 결합 및 처리의 직접 배향을 지시하도록 설계된다. 적합한 변경유전자는 뉴클레오타이드, 예컨대 데옥시리보뉴클레오타이드, 다이데옥시리보뉴클레오타이드, 비고리뉴클레오타이드 등 및 입체적으로 방해된 분자, 예컨대 형광성 분자 등을 포함한다. 비고리뉴클레오타이드는 2-하이드록시에톡시메틸 기를 dNMP 중에 보통 존재하는 2'-데옥시리보푸라노실 당으로 치환한다. 다이서 기질 siNA 분자 중에서 사용될 수 있는 다른 뉴클레오타이드 변경유전자는 3'-데옥시아데노신(코르디세핀), 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(AZT), 2',3'-다이데옥시이노신(ddI), 2',3'-다이데옥시-3'-티아시딘(3TC), 2',3'-다이데하이드로-2',3'-다이데옥시티미딘(d4T) 및 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(AZT)의 모노포스포이트 뉴클레오타이드, 2',3'-다이데옥시-3'-티아시딘(3TC) 및 2',3'-다이데하이드로-2',3'-다이데옥시티미딘(d4T)를 포함한다. 한 구체예에서, 데옥시뉴클레오타이드는 변경유전자로서 사용된다. 뉴클레오타이드 변경유전자가 이용될 때, 그것들은 리보뉴클레오타이드로 대체될 수 있으며(예를 들어, 1-3 뉴클레오타이드 변경유전자, 또는 2 뉴클레오타이드 변경유전자는 센스 가닥의 3' 말단에서 리보뉴클레오타이드로 치환된다), 다이서 기질의 길이는 변하지 않는다. 입체적으로 방해된 분자가 이용될 때, 그것들은 안티센스 가닥의 3' 말단에서 리보뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 따라서, 어떤 구체예에서 가닥의 길이는 변경유

전자의 포함으로 변하지 않는다. 어떤 구체예에서, dsRNA 내 2개의 DNA 염기는 안티센스 가닥의 다이스 처리의 배향을 지시하도록 치환된다. 추가 구체예에서, 2개의 말단 DNA 염기는 센스 가닥의 3' 말단 및 안티센스 가닥의 5' 말단 상의 듀플렉스의 두 가닥 말단을 형성하는 센스 가닥의 3'-말단 상의 2개의 리보뉴클레오티드로 치환되며, 2개의 뉴클레오티드 RNA 돌출부는 안티센스 가닥의 3'-말단 상에 위치되고, 이는 두 가닥 말단 상의 DNA 및 돌출부 말단 상의 RNA 염기를 가지는 비대칭 조성물이다.

[0445] 어떤 구체예에서 변형의 다이스 기질에 포함되며, 변형은 핵산 분자가 다이스에 대한 기질로 작용하는 것을 막지 않는다. 한 구체예에서, 하나 이상의 변형은 다이스 기질의 다이스 처리를 향상시키도록 한다. 하나 이상의 변형은 더 효과적인 RNAi 생성을 초래하도록 할 수 있다. 하나 이상의 변형은 더 큰 RNAi 효과를 지시하도록 할 수 있다. 하나 이상의 변형은 각 다이스 기질 당 더 큰 효능이 세포에 전달되도록 초래하게 할 수 있다. 변형은 3'-말단의 영역, 5'-말단의 영역, 3'-말단과 5'-말단의 영역 둘 다에 또는 서열 내 다양한 위치에 포함될 수 있다. 변형이 핵산 분자가 다이스에 대한 기질로서 작용하는 것을 막는다면, 변형의 임의의 수 및 조합은 다이스 기질에 포함될 수 있다. 다양한 변형이 존재하는 경우, 그것들은 동일하거나 상이할 수 있다. 염기, 당 모이어티, 포스페이트 백본, 및 그것의 조합에 대한 변형이 생각된다. 5'-말단 중 하나는 포스포릴화될 수 있다.

[0446] 다이스 기질 포스페이트 백본 변형의 예는 메틸포스포네이트, 포스포로티오에이트, 및 포스포트라이에스테르 변형, 예컨대 알킬포스포트라이에스테르 등을 포함하는, 포스포네이트를 포함한다. 다이스 기질 당 모이어티 변형의 예는 2'-알킬 피리미딘, 예컨대 2'-O-메틸, 2'-플루오로, 아미노, 및 테옥시 변형 등(예를 들어, 문헌 [Amarzguoui et al., 2003]참조)를 포함한다. 다이스 기질 염기 기 변형의 예는 무염기성 당, 2'-O-알킬 변형된 피리미딘, 4-티오유라실, 5-브로모유라실, 5-요오도유라실, 및 5-(3-아미노알릴)-유라실 등을 포함한다. 잠금 핵산, 또는 LNA가 또한 포함될 수 있다.

[0447] 센스 가닥은 센스 가닥의 3' 말단에 위치한 적합한 변경유전자에 의한 다이스 처리를 위해 변형될 수 있으며, 즉 다이스 기질은 다이스 결합 및 처리의 직접 배향을 지시하도록 설계된다. 적합한 변경유전자는 뉴클레오티드, 예컨대 테옥시리보뉴클레오티드, 다이테옥시리보뉴클레오티드, 비고리뉴클레오티드 등 및 입체적으로 방해된 분자, 예컨대 형광 분자 등을 포함한다. 비고리뉴클레오티드는 2-하이드록시에톡시메틸 기를 dNMP 내에 보통 존재하는 2'-테옥시리보푸라노실 당으로 치환된다. 다른 뉴클레오티드 변경유전자는 3'-테옥시아데노신(코르디세핀), 3'-아지도-3'-테옥시티미딘(AZT), 2',3'-다이테옥시아노신(ddI), 2',3'-다이테옥시-3'-티아시티딘(3TC), 2',3'-다이테하이드로-2',3'-다이테옥시티미딘(d4T) 및 3'-아지도-3'-테옥시티미딘(AZT)의 모노포스페이트 뉴클레오티드, 2',3'-다이테옥시-3'-티아시티딘(3TC) 및 2',3'-다이테하이드로-2',3'-다이테옥시티미딘(d4T)을 포함한다. 한 구체예에서, 테옥시뉴클레오티드는 변경유전자로서 사용된다. 뉴클레오티드 변경유전자가 이용될 때, 1-3 뉴클레오티드 변경유전자, 또는 2 뉴클레오티드 변경유전자는 센스 가닥의 3' 말단 상의 리보뉴클레오티드로 치환된다. 입체적으로 방해된 분자가 이용될 때, 그것들은 안티센스 가닥의 3' 말단에서 리보뉴클레오티드에 부착된다. 따라서, 가닥의 길이는 변경유전자의 포함으로 변하지 않는다. 다른 구체예에서, 본 발명은 안티센스 가닥의 다이스 처리의 배향을 지시하는 다이스 기질 내 2개의 DNA 염기를 치환하는 것을 고려한다. 본 발명의 추가 구체예에서, 2개 말단 DNA 염기는 센스 가닥의 3' 말단 및 안티센스 가닥의 5' 말단 상의 듀플렉스의 두 가닥 말단을 형성하는 센스 가닥의 3'-말단 상의 2개의 리보뉴클레오티드로 치환되며, 2개의 뉴클레오티드 RNA 돌출부는 안티센스 가닥의 3'-말단 상에 위치된다. 이것은 두 가닥 말단 상의 DNA 및 돌출부 말단 상의 RNA 염기를 가지는 비대칭 조성물이다.

[0448] 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에 위치한 적합한 변경유전자에 의한 다이스 처리를 위해 변형될 수 있으며, 즉 dsRNA는 다이스 결합 및 처리의 배향을 지시하도록 설계된다. 적합한 변경유전자는 뉴클레오티드, 예컨대 테옥시리보뉴클레오티드, 다이테옥시리보뉴클레오티드, 비고리뉴클레오티드 등 및 입체적으로 방해된 분자, 예컨대 형광 분자 등을 포함한다. 비고리뉴클레오티드는 2-하이드록시에톡시메틸 기를 dNMP 중에 보통 존재하는 2'-테옥시리보푸라노실 당으로 치환된다. 다른 뉴클레오티드 변경유전자는 3'-테옥시아데노신(코르디세핀), 3'-아지도-3'-테옥시티미딘(AZT), 2',3'-다이테옥시아노신(ddI), 2',3'-다이테옥시-3'-티아시티딘(3TC), 2',3'-다이테하이드로-2',3'-다이테옥시티미딘(d4T) 및 3'-아지도-3'-테옥시티미딘(AZT)의 모노포스페이트 뉴클레오티드, 2',3'-다이테옥시-3'-티아시티딘(3TC) 및 2',3'-다이테하이드로-2',3'-다이테옥시티미딘(d4T)을 포함한다. 한 구체예에서, 테옥시뉴클레오티드는 변경유전자로서 사용된다. 뉴클레오티드 변경유전자가 이용될 때, 1-3 뉴클레오티드 변경유전자, 또는 2 뉴클레오티드 변경유전자는 센스 가닥의 3' 말단 상의 리보뉴클레오티드로 치환된다. 입체적으로 방해된 분자가 이용될 때, 그것들은 안티센스 가닥의 3' 말단에서 리보뉴클레오티드에 부착된다. 따라서, 가닥의 길이는 변경유전자의 포함으로 변하지 않는다. 다른 구체예에서, 본 발명은 안티센스 가닥의 다이스 처리의 배향을 지시하는 다이스 기질 내 2개의 DNA 염기를 치환하는 것을 고려한다. 본 발명의

추가 구체예에서, 2개 말단 DNA 염기는 센스 가닥의 3' 말단 및 안티센스 가닥의 5' 말단 상의 듀플렉스의 두 가닥 말단을 형성하는 센스 가닥의 3'-말단 상의 2개의 리보뉴클레오타드로 치환되며, 2개의 뉴클레오타드 RNA 돌출부는 안티센스 가닥의 3'-말단 상에 위치된다. 이것은 두 가닥 말단 상의 DNA 및 돌출부 말단 상의 RNA 염기를 가지는 비대칭 조성물이다.

[0449] 센스 및 안티센스 가닥은 제3 구조에 의해 연결될 수 있다. 제3 구조는 다이스 기질 상의 다이스 활성을 차단하지 않을 것이고, 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 지시된 파괴를 방해하지 않을 것이다. 제3 구조는 화학적 연결기일 수 있다. 적합한 화학적 연결기는 당업계에 알려져 있으며 사용될 수 있다. 대안으로, 제3 구조는 dsRNA의 다이스 기질을 구성하는 2개의 올리고뉴클레오타드의 폴립 시 헤어핀 구조가 생성되는 방식으로 2개의 올리고뉴클레오타드를 연결하는 올리고뉴클레오타드일 수 있다. 헤어핀 구조는 바람직하게는 다이스 기질 상의 다이스 활성을 차단하지 않고 또는 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 지시된 파괴를 방해하지 않는다.

[0450] 다이스 기질의 센스 및 안티센스 가닥은 완전히 상보적이어야 할 것으로 요구되지 않는다. 그것들은 단지 생물학적 조건 하에서 풀리고, 표적 서열에 충분하게 상보적인 siRNA를 생성하는 다이스에 대한 기질을 제공하도록 실질적으로 상보적일 필요가 있다.

[0451] 다이스 기질은 다이스에 의해 그것의 처리를 향상시키는 어떤 특성을 가질 수 있다. 다이스 기질은 활성 핵산 분자(예를 들어, siRNA)를 생성하기 위해 다이스에 의해 처리되는 충분한 길이를 가질 수 있고, 다음의 특성들 중 하나 이상을 가질 수 있다: (i) 다이스 기질은 비대칭적이며, 예를 들어 제1 가닥(안티센스 가닥)에서 3' 돌출부를 가지며, (ii) 다이스 기질은 제2 가닥(센스 가닥) 상에서 변형된 3' 말단을 가져서 다이스 결합의 배향 및 활성 siRNA에 다이스 기질의 처리를 지시한다. 다이스 기질은 비대칭적일 수 있으며, 센스 가닥은 22-28개의 뉴클레오타드를 포함하며, 안티센스 가닥은 24-30개의 뉴클레오타드를 포함한다. 따라서 얻어진 다이스 기질은 안티센스 가닥의 3' 말단 상에서 돌출부를 가진다. 돌출부는 1-3개의 뉴클레오타드, 예를 들어 2 뉴클레오타드이다. 센스 가닥은 또한 5' 포스페이트를 가질 수 있다.

[0452] 다이스 기질은 안티센스 가닥의 3' 말단 상의 돌출부를 가질 수 있으며, 센스 가닥은 다이스 처리에 대해 변형된다. 센스 가닥의 5' 말단은 포스페이트를 가질 수 있다. 센스 및 안티센스 가닥은 생물학적 조건, 예컨대 세포의 세포질에서 발견되는 조건 하에서 풀릴 수 있다. 다이스 기질의 가닥, 특히 안티센스 가닥 중 한 영역은 적어도 19개의 뉴클레오타드의 서열 길이를 가질 수 있으며, 이 뉴클레오타드는 안티센스 가닥의 3' 말단에 인접한 21-뉴클레오타드 영역에 있으며, 표적 유전자로부터 생성된 RNA의 뉴클레오타드 서열에 충분히 상보적이다. 다이스 기질은 또한 다음의 추가적인 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다: (a) 안티센스 가닥은 대응하는 21-량체로부터 우측 이동을 가지며(즉, 안티센스 가닥은 대응하는 21-량체와 비교할 때, 분자의 우측 상에서 뉴클레오타드를 포함한다), (b) 가닥은 완전히 상보적이지 않을 수 있고, 즉 가닥은 단순한 미스매치 쌍을 함유할 수 있으며, (c) 잠금 핵산(들)과 같은 염기 변형은 센스 가닥의 5' 말단에 포함될 수 있다.

[0453] 다이스 기질 핵산 분자의 안티센스 가닥은 5'-말단 상의 1-9 리보뉴클레오타드를 포함하도록 변형되어 22-28개의 뉴클레오타드의 길이를 제공할 수 있다. 안티센스 가닥이 21개의 뉴클레오타드의 길이를 가진다면, 1-7개의 리보뉴클레오타드 또는 2-5개의 리보뉴클레오타드 및 또는 4개의 리보뉴클레오타드는 3' 말단에 첨가될 수 있다. 첨가된 리보뉴클레오타드는 임의의 서열을 가질 수 있다. 첨가된 리보뉴클레오타드가 표적 유전자 서열에 대해 상보적일 수 있지만, 표적 서열과 안티센스 가닥 상의 완전한 상보성은 필요하지 않다. 즉, 결과물 안티센스 가닥은 표적 서열과 충분히 상보적이다. 다음으로 센스 가닥은 24-30개의 뉴클레오타드를 가질 수 있다. 센스 가닥은 안티센스 가닥과 실질적으로 상보적이어서 생물학적 조건 하에서 안티센스 가닥이 풀릴 수 있다. 한 구체예에서, 안티센스 가닥은 변형된 3'-말단을 함유하도록 합성되어 다이스 처리를 지시할 수 있다. 센스 가닥은 3' 돌출부를 가질 수 있다. 안티센스 가닥은 다이스 결합 및 처리에 대해 변형된 3'-말단을 함유하도록 합성될 수 있으며, 센스 가닥은 3' 돌출부를 가진다.

[0454] 열충격 단백질 47

[0455] 열충격 단백질 47(HSP47)은 소포체 내 콜라겐-특이적 분자 카페론 및 잔기이다. 그것은 소포체로부터의 폴링, 폴립 및 수송의 과정 동안 프로콜라겐과 상호작용한다(문헌[Nagata Trends Biochem Sci 1996; 21:2276; Razzaque et al. 2005; Contrib Nephrol 2005; 148: 57-69; Koide et al. 2006 J. Biol. Chem.; 281: 3432-38; Leivo et al. Dev. Biol. 1980; 76:100-114; Masuda et al. J. Clin. Invest. 1994; 94:2481-2488; Masuda et al. Cell Stress Chaperones 1998; 3:256-264]). HSP47은 다양한 조직 섬유증(Koide et al. J Biol Chem 1999; 274: 34523-26), 폐 섬유증(Razzaque et al. Virchows Arch 1998; 432:455760; Kakugawa et al. Eur Respir J 2004; 24: 57-65), 및 사구체경화증(Moriyama et al. Kidney Int 1998; 54: 110-19)에서 비조절

발현을 가지는 것으로 보고되었다. 표적 인간 hsp47 cDNA의 예시적인 핵산 서열은 GenBank 등록번호: NM_001235 및 예를 들어 서열 번호: 1로 열거되는 대응하는 mRNA 서열에서 개시된다. 한 당업자는 따라서 주어진 서열이 본 명세서의 핵산 분자에서 시간에 따라 변할 수 있고, 임의의 필요한 변형을 포함할 수 있다는 것을 이해한다.

[0456] 다양한 범위의 콜라겐 형태와 HSP47의 특이적 결합은 HSP47을 섬유증 치료를 위한 강력한 표적으로 만든다. hsp47 발현의 억제는 세포밖 콜라겐 I 분비를 막을 수 있다. 문헌[Sato et al. (Nat Biotechnol 2008; 26:431-442)]는 hsp47 발현의 억제를 위해 siRNA를 사용하고, 래트 간 섬유증의 진행을 방지하는 것에 의한 가능성을 탐구하였다. 유사하게 문헌[Chen et al. (Br J Dermatol 2007; 156: 1188-1195) 및 Wang et al. (Plast. Reconstr Surg 2003; 111: 1980-7)]는 RNA 간섭 기법에 의한 hsp47 발현의 억제를 조사하였다.

[0457] **hsp47을 억제하기 위한 방법 및 조성물**

[0458] hsp47 유전자 발현에 대해 RNA 간섭을 매개할 수 있거나 매개하는 작은 핵산 분자, 예컨대 짧은 간섭 핵산 (siNA), 간섭 RNA(RNAi), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 및 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 분자를 사용함으로써 hsp47 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 본 방법에 개시된 조성물 및 방법은 또한 다양한 섬유증, 예컨대 간 섬유증, 폐 섬유증, 및 신장 섬유증을 치료하는데 유용하다.

[0459] 본 발명의 핵산 분자(들) 및/또는 방법은, 예를 들어 Genbank 등록 NM_001235로 언급되는 RNA를 암호화하는 유전자(들)의 발현을 하향조절하기 위하여 사용된다.

[0460] 본 명세서에서 제공되는 조성물, 방법 및 키트는 hsp47의 발현 단백질 및/또는 hsp47 단백질을 암호화하는 유전자, hsp47과 관련된 질병, 질환 또는 장애, 예컨대 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 복막 섬유증, 만성 간 손상 및 원섬유형성의 유지 및/또는 발생과 관련된 hsp47을 암호화하는 단백질 및/또는 유전자(예를 들어, GenBank 등록번호 NM_001235에 의해 언급되는 서열을 포함하는 유전자 암호화서열), 또는 유전자 또는 유전자 패밀리 서열이 서열 상동성을 공유하는 hsp47 유전자 패밀리를 독립적으로 또는 조합하여 조절하는 (예를 들어 하향조절하는) 하나 이상의 핵산 분자(예를 들어, siNA)를 포함하는 방법 및 키트가 제공될 수 있다. 그러나 다양한 양태 및 구체에는 또한 다른 관련된 hsp47 유전자, 예컨대 어떤 hsp47 유전자와 관련된 상동체 유전자 및 전사 변이체, 및 다형체(예를 들어, 단일 뉴클레오타이드 다형체, (SNPs))에 관한 것이다. 예컨대, 다양한 양태 및 구체에는 또한, 예를 들어 질병의 유지 또는 발생, 특징, 또는 본 명세서에서 설명된 조건에서 수반된 신호 변환 또는 유전자 발현의 hsp47 매개 경로에 수반된 다른 유전자와 관련된다. 이 추가 유전자는 본 명세서의 hsp47 유전자에 대해 설명된 방법을 사용하는 표적 자리에 대해 분석될 수 있다. 따라서, 다른 유전자의 조절 및 다른 유전자의 이러한 조절 효과가 본 명세서에서 설명된 바와 같이 수행되고, 결정되고, 측정될 수 있다.

[0461] 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물 및 방법은 hsp47 유전자(예를 들어, 서열 번호: 1에 의해 예시된 인간 hsp47)의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 짧은 간섭 핵산 (siNA) 분자를 포함하며, 핵산 분자는 약 15 내지 약 49개의 염기쌍을 포함한다.

[0462] 한 구체예에서, 개시된 핵산은 hsp47 유전자 또는 hsp47 유전자 패밀리의 발현을 억제하기 위하여 사용될 수 있으며, 유전자 또는 유전자 패밀리 서열은 서열 상동성을 공유한다. 이러한 상동성 서열은 당업계에 알려진 바와 같이, 예를 들어 서열 정렬을 사용하여 확인될 수 있다. 핵산 분자는 완전히 상보적인 서열을 사용하여 또는 비정규(non-canonical) 염기쌍, 예를 들어 미스매치 및/또는 동요염기쌍을 포함함으로써 이러한 상동성 서열을 표적화하도록 설계될 수 있다. 미스매치가 확인된 예에서, 비정규 염기쌍(예를 들어, 미스매치 및/또는 동요염기)은 하나 이상의 유전자 서열을 표적화하는 핵산 분자를 만들기 위해 사용될 수 있다. 비제한적 예에서, UU 및 CC 염기쌍과 같은 비정규 염기쌍은 서열 상동성을 공유하는 hsp47 표적을 다르게 하기 위하여 서열을 표적화할 수 있는 핵산 분자를 만드는데 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 명세서에 개시된 siNA를 사용하는 하나의 이점은 단일 핵산이 상동성 유전자 사이에 보존된 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 핵산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다는 것이다. 이 접근에서, 단일 핵산은 상이한 유전자를 표적화하는 하나 이상의 핵산 분자를 하향하는 대신 하나 이상의 유전자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다.

[0463] 핵산 분자는 hsp47 패밀리 유전자와 같은 유전자 패밀리 또는 유전자 패밀리에 대응하는 보존된 서열을 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 이와 같이, 다양한 hsp47 표적을 표적화하는 핵산 분자는 증가된 치료적 효과를 제공할 수 있다. 게다가, 핵산은 다양한 용도로 유전자 작용 경로를 특정화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 핵산 분자는 유전자 작용 분석, mRNA 작용 분석, 또는 번역 분석에서 특정화되지 않은 유전자(들)의 작용을 결정하기 위한 경로에서 표적 유전자(들)의 활성을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 핵산 분자는 약제학적 개발에

대해 다양한 질병 및 질환에 수반된 잠재적 표적 유전자 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 핵산 분자는, 예를 들어 간, 신장 또는 폐 섬유증과 같은 섬유증에 수반된 유전자 발현의 경로 및/또는 염증 및 증식 특성, 질병, 장애 및/또는 질환을 이해하기 위해 사용될 수 있다.

[0464] 한 구체예에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법은 hsp47 RNA에 대해 RNAi 활성을 가지는 핵산 분자를 포함하며, 핵산 분자는 hsp47 암호화 서열을 가지는 임의의 RNA에 상보적인 서열, 예컨대 표 1에서 나타내는 바와 같은 서열을 가지는 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 핵산 분자는 hsp47 RNA에 대해 RNAi 활성을 가질 수 있으며, 핵산 분자는 변이체 hsp47 암호화 서열을 가지는 RNA에 상보적인 서열, 예를 들어 표 1에서 나타내지 않았지만 섬유증의 유지 및/또는 발생과 관련된 당업계에 알려진 다른 돌연변이체 hsp47 유전자를 포함한다. 표 1에서 나타내는 또 다른 예는 본 명세서에서 설명되는 화학적 변형은 본 명세서에서 개시된 임의의 핵산 구성체에 적용될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 hsp47 유전자의 뉴클레오티드 서열과 상호작용함으로써 hsp47 유전자 발현의 침묵을 매개할 수 있는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 예를 들어, 핵산 분자는 hsp47 유전자의 크로마틴 구조 또는 메틸화 패턴을 조절하는 세포 처리에 의한 hsp47 유전자 발현의 조절을 매개하고 hsp47 유전자의 전사를 방지한다.

[0465] 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 hsp47 RNA에 대한 RNAi 활성을 가질 수 있으며, 핵산 분자는 hsp47 암호화 서열을 가지는 임의의 RNA에 상보적인 서열, 예컨대 GenBank 등록번호 NM_001235를 가지는 서열을 포함한다. 핵산 분자는 hsp47 RNA에 대해 RNAi 활성을 가질 수 있으며, 핵산 분자는 변이체 hsp47 암호화 서열을 가지는 RNA에 상보적인 서열, 예를 들어 섬유증의 유지 및/또는 발생과 관련된 것으로 당업계에 알려진 다른 돌연변이체 hsp47 유전자를 포함한다. 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 hsp47 유전자의 뉴클레오티드 서열과 상호작용함으로써 hsp47 유전자 발현을 매개할 수 있는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 예를 들어, 핵산 분자는 자의 크로마틴 구조 또는 메틸화 패턴을 조절하는 세포 처리에 의해 hsp47 유전자 발현의 조절을 매개하며 hsp47 유전자의 전사를 방지한다.

[0466] 치료 방법

[0467] 다양한 범위의 콜라겐 유형과 HSP47의 특이적 결합은 섬유증의 치료를 위한 hsp47 표적을 만든다. hsp47 발현의 억제제는 세포밖 콜라겐 I 분비를 방지할 수 있다. 문헌[Sato et al.(Nat Biotechnol 2008; 26:431-442)]은 hsp47 발현의 억제를 위해 siRNA를 사용하고 래트 내 간 섬유증의 진행을 방지하는 것에 의한 이 가능성을 탐구하였다. 마찬가지로, 문헌[Chen et al. (Br J Dermatol 2007; 156: 1188-1195) 및 Wang et al. (Plast. Reconstr Surg 2003; 111: 1980-7)]은 RNA 간섭 기술에 의한 hsp47 발현 억제를 조사하였다.

[0468] 한 구체예에서, 핵산 분자는 질병 또는 질환(예를 들어, 섬유증)과 관련된 hsp47 및/또는 hsp47 단상형 다형체로부터 생기는 hsp47의 발현 및/또는 hsp47 단백질을 하향조절하거나 억제하기 위해 사용될 수 있다. hsp47 및/또는 hsp47 유전자, 또는 hsp47 및/또는 hsp47 단백질 또는 RNA 수준의 분석은 이러한 다형체가 있는 피험자 또는 본 명세서에서 설명된 특성, 질환, 또는 질병의 발생 위험에 있는 피험자를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 피험자는 치료, 예를 들어 본 명세서에 개시된 핵산 분자로 치료 및 hsp47 및/또는 hsp47 유전자 발현과 관련된 질병을 치료하는데 유용한 임의의 다른 조성물을 잘 받아들인다. 이와 같이 hsp47 및/또는 hsp47 단백질 또는 RNA 수준의 분석은 피험자를 치료하기 위한 치료 형태 및 치료 과정을 결정하기 위하여 사용될 수 있다. hsp47 및/또는 hsp47 단백질 또는 RNA 수준의 모니터링은 치료 결과를 예측하고, 특성, 질환, 또는 질병과 관련된 어떤 hsp47 및/또는 hsp47 단백질의 수준 및/또는 활성을 조절하는 화합물 및 조성물의 효능을 결정하기 위하여 사용될 수 있다.

[0469] hsp47 유전자 발현에 대해 RNA 간섭을 매개할 수 있거나 매개하는 작은 핵산 분자, 예컨대 짧은 간섭 핵산(siNA), 간섭 RNA(RNAi), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 및 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 분자를 사용함으로써 hsp47 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 본 방법에 개시된 조성물 및 방법은 또한 다양한 섬유증, 예컨대 간 섬유증, 폐 섬유증, 및 신장 섬유증을 치료하는데 유용하다.

[0470] 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자는 개별적으로, 또는 다른 약물과 조합하여 또는 함께, hsp47과 관련된 질병, 특성, 질환 또는 장애, 예컨대 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 복막 섬유증, 만성 간 손상 및 원섬유형성을 예방하거나 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0471] 본 명세서에서 개시된 핵산 분자는 서열 특이적 방식으로 hsp47의 발현을 억제할 수 있다. 핵산 분자는 hsp47 mRNA에 적어도 부분적으로 상보적인(안티센스) 연속적 뉴클레오티드를 포함하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있다.

- [0472] 일부 구체예에서, hsp47에 특이적인 dsRNA는 새로 합성된 단백질 예컨대, 칼넥신, 칼레티쿨린, BiP의 폴딩을 보조하는 다른 분자 카페론에 특이적인 다른 dsRNA와 함께 사용될 수 있다(문헌[Bergeron et al. Trends Biochem. Sci. 1994; 19:124-128; Herbert et al. 1995; Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 60:405-415]).
- [0473] 섬유증은 본 명세서에 개시된 바와 같은 핵산 분자를 사용하여 RNA 간섭에 의해 치료될 수 있다. 예시적인 섬유증은 간 섬유증, 복막 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 신장 섬유증을 예방하거나 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 서열 특이적 방식으로 hsp47의 발현을 억제할 수 있다.
- [0474] 섬유증의 치료는 당업계에 알려진 적합한 기술을 사용하여, 예컨대 항콜라겐 I 항체를 사용하여 세포막 콜라겐의 수준을 탈말단화하는 것에 의해 모니터링될 수 있다. 치료는 또한 영향받은 조직의 세포 내에서 hsp47 mRNA의 수준 또는 hsp47 단백질의 수준을 탈말단화함으로써 모니터링될 수 있다. 또한 치료는, 예컨대 컴퓨터 보조된 단층촬영 스캔, 자기 공명 탄성조음파영상(elastography) 스캔에 의해 영향받은 기관 또는 조직의 비침습성 스캔에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0475] 피험자 또는 유기체에서 질병 또는 질환과 관련된 hsp47을 치료하거나 예방하는 방법은 피험자 또는 유기체 중의 hsp47 유전자의 발현을 조절하기에 적합한 조건 하에서 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자와 피험자 또는 유기체를 접촉하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0476] 피험자 또는 유기체에서 섬유증을 치료하거나 예방하는 방법은 피험자 또는 유기체 중의 hsp47 유전자의 발현을 조절하기에 적합한 조건 하에서 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자와 피험자 또는 유기체를 접촉하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0477] 피험자 또는 유기체에서 간 섬유증, 신장 섬유증, 및 폐 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 섬유증을 치료하거나 예방하는 방법은 피험자 또는 유기체 중의 hsp47 유전자의 발현을 조절하기에 적합한 조건 하에서 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자와 피험자 또는 유기체를 접촉하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0478] **섬유성 질병**
- [0479] 섬유성 질병을 일반적으로 세포막 매트릭스 내 섬유성 물질의 과량의 침착을 특징으로하며, 이는 조직 구조의 비정상적 변화에 기여하며, 정상 기관 작용을 방해한다.
- [0480] 외상에 의해 손상된 모든 조직은 상처치유 프로그램의 개시에 의해 반응한다. 과량의 흉터를 특징으로 하는 장애 형태인 섬유증은 상처 치유 반응의 정상적인 자기 제한 과정이 방해될 때 생기며, 콜라겐의 과량 생성 및 침착을 야기한다. 그 결과, 비정상 기관 조직은 흉터 조직을 대신하며, 결국 기관의 작용적 부전을 야기한다.
- [0481] 섬유증은 다양한 원인에 의해 다양한 기관에서 개시될 수 있다. 간 경변증, 폐 섬유증, 유육종증, 켈로이드 및 신장 섬유증은 모두 진행성 섬유증과 관련된 만성 질환이며, 이것에 의해 정상 조직 작용의 연속적 손실을 야기할 수 있다.
- [0482] 급성 섬유증(보통 짧은 지속기간의 갑작스럽고 중증의 개시)은 우연적 상처(특히 척추 및 중추 신경계에 대한 상처), 감염, 수술, 허혈성 병(예를 들어, 심장 발작 후 심장 흉터), 화상, 환경적 오염물, 알코올 및/또는 독소 형태, 급성 호흡곤란 증후군, 방사선 및 화학치료제 처치를 포함하는 다양한 형태의 외상에 흔한 반응으로서 일어난다.
- [0483] 섬유증, 병리학과 관련된 섬유증 또는 세포내 단백질의 비정상적 가교와 관련된 병리학은 모두 본 명세서에서 개시되는 siRNA에 의해 치료될 수 있다. 섬유증이 명백한 섬유성 질병 또는 질병들(병리학과 관련된 섬유증)은 기관의 섬유증의 급성과 만성 형태를 둘 다 포함하며, 다음의 모든 병인적 변이체를 포함한다: 간질성 폐질환 및 섬유성 폐질환, 간 섬유증, 심근 섬유증을 포함하는 심장 섬유증, 만성 신부전을 포함하는 신장 섬유증, 경피증, 켈로이드 및 비대성 흉터를 포함하는 피부 섬유증; 뼈속질섬유증(골수 섬유증); 증식성 유리망막병증(PVR)을 포함하는 모든 형태의 눈 흉터 및 백내장 또는 녹내장을 치료하기 위한 수술로부터 초래된 흉터; 다양한 병인의 염증성 장질환, 황반변성, 그레이브스 안병증(Grave's ophthalmopathy), 약물 유발된 맥각종독증, 켈로이드 흉터, 경피증, 건선, Li-Fraumeni 증후군에서 교모세포종, 산발적 교모세포종, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성증후군, 골수증식성 증후군, 부인과 암, 카포시 육종, 한센병 및 교원성 대장염.
- [0484] 다양한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물(핵산 분자)는, 예를 들어 본 명세서에 개시된 바와 같은 섬유성 질병뿐만 아니라 본 명세서에서 개시되는 것과 같은 섬유성 질병 이외의 다른 질병 및 질환을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 치료되는 다른 질환은 다른 기관의 섬유성 질병- 어떤 이유로 신장 섬유증(ESRD를

포함하는 CKD); 폐 섬유증(ILF를 포함); 골수섬유증, 우연하고 특발성인(수술) 피부 상처의 모든 가능한 형태와 관련된 비정상적 흉터(켈로이드); 경피증; 심장섬유증, 녹내장 여과 수술의 실패; 장 유착증을 포함한다.

[0485] **눈 수술 및 섬유성 합병증**

[0486] 눈 수술로부터 초래되는 흉터 조직의 수축이 종종 생길 수 있다. 새로운 배액 통로를 만들기 위한 녹내장 수술은 조직의 흉터 및 수축에 때문에 실패하며, 만들어진 배액 시스템은 차단되어 추가적인 수술 개입을 필요로 할 수 있다. 현재 흉터제거 섭생(미토마이신 C 또는 5FU)는 수반된 합병증(예를 들어 실명) 때문에 제한되며, 이에 관하여 예를 들어 문헌[Cordeiro MF, et al., Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody: a new glaucoma anti-scarring agent Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 Sep;40(10):2225-34]를 참조한다. 또한 각막 외상 또는 각막 수술, 예를 들어 조직의 수축이 부정확한 결과를 야기할 수 있는 근시 또는 굴절이상에 대한 레이저 또는 수술 치료 후 형성된 흉터 조직의 수축일 수 있다. 흉터 조직은 유리체액 또는 망막 상에/중에 형성될 수 있으며, 예를 들어 일부 당뇨병에서 결국 실명을 야기할 수 있고, 증식성 유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy: PVR)으로 불리는 분리 수술 후 형성될 수 있다. PVR은 망막 분리 후 가장 흔한 합병증이며, 망막 구멍 또는 파괴와 관련된다. PVR은 유리체 공간(vitreous cavity) 내 및 망막색소상피(RPE) 세포를 함유하는 망막의 전면과 후면상 세포막의 성장을 말한다. 이 막들은, 본질적으로 흉터 조직이며, 망막 상의 견인을 발휘하며, 초기에 성공적인 망막 분리 과정 후 조차 망막 분리의 재발을 초래할 수 있다.

[0487] 망막 조직은 사시, 안화 또는 안검 수술, 또는 갑상선 눈 질병 후 안화(orbit) 내에서 또는 눈 및 안검 근육에서 형성될 수 있으며, 결막의 흉터는 녹내장 수술 후 또는 흉터성 질병, 염증성 질병, 예를 들어 유사천포창(pemphigoid) 또는 감염성 질병, 트라코마 후 발생할 수 있다. 콜라겐 포함 조직의 수축과 관련된 추가적인 눈 문제는 백내장 추출 후 렌즈 캡슐의 혼탁화 및 수축이다. MMP에 중요한 역할은 상처 치유, 안구 건조증, 멸균 각막 궤양, 재발성 각막 미란(recurrent epithelial erosion), 각막신생혈관, 익상편, 결막이완증, 녹내장, PVR, 및 눈 섬유증을 포함하는 눈 질병에서 인식된다.

[0488] **간 섬유증**

[0489] 간 섬유증(LF)은 일반적으로 몇몇 병인의 간 손상의 비가역적 결과이다. 서양에서, 주된 병인 카테고리는: 알코올성 간질환(30-50%), 바이러스성 간염(30%), 담즙성 질병(5-10%), 원발성 혈색소증(5%), 및 약물 관련 및 알려지지 않은 병인의 잠재성 간 경변증(10-15%)이다. 윌슨병, α 1-항트립신 결핍증 및 다른 희귀병은 또한 증상들 중 하나로서 간 섬유증을 가진다. 간 섬유증의 마지막 단계인 간 경변증은 간 이식을 빈번하게 필요로 하며, 서양에서 사망 원인의 상위 10위 중에 있다.

[0490] **신장 섬유증 및 관련 질환.**

[0491] 만성 신부전(CRF)

[0492] 만성 신부전은 폐기물을 배설하고, 소변을 농축하고, 전해질을 보존하는 신장 기능의 점진적이고 진행적인 상실이다. CRF는 서서히 진행된다. 그것은 자주 신장 기능의 점진적 상실을 야기하는 임의의 질병으로부터 초래될 수 있고, 섬유증은 CRF를 만드는 주된 병인이다.

[0493] 당뇨병성 신장질환

[0494] 사구체경화증 및 요세뇨관사이질 섬유증을 특징으로 하는 당뇨병성 신장질환은 현대 마지막 단계의 신장 질환의 단일의 가장 일반적인 원인이며, 당뇨병 환자가 투석의 가장 큰 집단을 구성한다. 이러한 치료는 비용이 많이 들고, 최적과는 거리가 멀다. 이식은 더 양호한 결과를 제공하지만 이식제공자의 심각한 부족을 겪고 있다.

[0495] 만성 신질환

[0496] 만성 신질환(CKD)은 전세계적인 공중 보건 문제이며, 심혈관질환 및 만성신부전(CRF)의 증가된 위험과 관련된 흔한 질환으로 인식된다.

[0497] 국립신장재단(National Kidney Foundation: NKF)의 신장병 관리(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: K/DOQI)는 3 또는 그 이상의 개월 동안 신장 손상 또는 감소된 신장 사구체 여과율(glomerular filtration rate: GFR)을 정의한다. CKD의 다른 마커가 또한 알려져 있고, 투석을 위해 사용된다. 일반적으로, 비가역적 경화증을 가지는 신장 덩어리의 파괴 및 네프론의 상실은 GFR의 진행성 하락을 야기한다. 최근에, K/DOQI는 다음과 같은 CKD의 단계 분류를 발행하였다:

[0498] 단계 1: 정상 또는 증가된 GFR을 가지는 신장 손상(>90 mL/분/1.73 m²)

- [0499] 단계 2: GFR의 약간의 감소(60-89 mL/분/1.73 m²)
- [0500] 단계 3: GFR의 보통의 감소(30-59 mL/분/1.73 m²)
- [0501] 단계 4: GFR의 중증의 감소(15-29 mL/분/1.73 m²)
- [0502] 단계 5: 신부전(GFR <15 mL/분/1.73 m² 또는 투석)
- [0503] 단계 1 및 2 CKD에서, GFR은 단독으로 진단을 확인하지 못한다. 혈액 또는 소변 조성의 이상 또는 이미징 시험의 이상을 포함하는 다른 신장 손상의 마커에 의존할 수 있다.
- [0504] CKD의 병리 생리학
- [0505] 대략 백만개의 네프론이 각 신장에 존재하며, 각각은 전체 GFR에 기여한다. 네프론의 진행성 파괴를 가지는 신장 손상의 병인에 개의치 않고, 신장은 남아있는 건강한 네프론의 초여과(hyperfiltration) 및 보상성 비대(compensatory hypertrophy)에 의해 GFR을 유지할 수 있다. 이 네프론 적응성은 혈장 용질의 계속된 정상 클리어런스를 허용하며, 따라서 우레아 및 크레아틴과 같은 물질은 신장예비력(renal reserve)이 고갈되었을 때, 전체 GFR이 50%로 감소된 후에만 혈장 수준의 유의한 증가를 나타내기 시작한다. 혈장 크레아틴 값은 GFR에서 50% 감소의 대략 2배이다. 따라서, 환자에서 0.6 mg/dL 내지 1.2 mg/dL의 기준선 값으로부터 혈장 크레아틴의 배가(doubling)는 기능적 네프론 질량의 50% 손실을 나타낸다.
- [0506] 잔여 네프론 초여과 및 비대는 주목한 이유에 대해서는 유리하지만, 진행성 신기능이상의 주된 원인을 나타내는 것으로 생각된다. 이는 증가된 사구 모세혈관 압력 때문에 생기는 것으로 믿어지는데, 모세관을 손상시키며, 초기에 국소 및 분절 사구체 경화증을 야기하며, 결국 전체적인 사구체 경화증을 야기한다. 이 가설은 CKD를 가지는 인간에서 관찰된 것과 동일한 병변을 발생시킨, 제5-제6의 신장적출 래트 연구를 기반으로 한다.
- [0507] 만성 신장 질병의 2가지 가장 흔한 원인은 당뇨병 및 고혈압이다. 다른 인자는 조영제를 포함하는 신세포독소로부터의 급성 상해(insult), 또는 감소된 관혈류; 단백질 우레아; 틴세 손상과 함께 증가된 신장 암모니아발생; 고지혈증; 칼슘 포스페이트 침착과 함께 고인산혈증; 감소된 수준의 산화 질화 및 흡연을 포함한다.
- [0508] 미국에서, CKD의 발병 및 유병율은 건강 시스템에서 불량한 결과 및 높은 비용을 발생시켰다. 신장병은 미국에서 사망의 9번째 유발 원인이다. 높은 사망률은 CKD를 중점으로 하는 장을 포함하는 문헌[US Surgeon General's mandate for america's citizenry, Healthy People 2010]과 연결된다. 이 장의 목적은 미국에서 만성 신장병의 유병률, 이환율, 사망률, 및 건강유지 비용을 감소시키기 위한 목표를 설명하고, 전략을 제공하기 위한 것이다.
- [0509] 말기 신질환(ESRD)의 유병률은 또한 1989년 이후로 국제적으로 꾸준히 증가되었다. 미국이 가장 높은 ESRD 유병률을 가지며, 다음은 일본이다. 일본은 백만명의 인구 당 가장 높은 이환율을 가지며, 다음은 미국이다.
- [0510] 혈액투석과 관련된 사망률은 현저하며, 혈액투석에 들어가는 환자의 수명 기대도는 현저하게 짧아진다. 모든 연령에서, 투석 중인 ESRD를 가지는 환자는 비투석 환자 및 신장병이 없는 개체와 비교할 때 상당히 증가된 사망률을 가진다. 60대에, 건강한 사람은 20년을 더 살 것으로 기대할 수 있는 반면, 혈액투석을 시작하는 60대 환자의 수명 기대도는 4년에 가깝다(Aurora and Verelli, May 21, 2009. Chronic Renal Failure: Treatment & Medication. Emedicine. <http://emedicine.medscape.com/article/238798-treatment>).
- [0511] **폐 섬유증**
- [0512] 사이 폐 섬유증(IPF)은 무기염 입자, 유기 먼지, 및 옥시던트 가스, 또는 알려지지 않은 원인(특발성 폐 섬유증)을 포함하는 다양한 들이마신 작용물질에 의해 야기되는 폐의 흉터이다. 이 질병은 전세계의 수백만명의 개체에 영향을 미치며, 효과적인 치료적 접근은 없다. 유용한 치료가 없는 주된 이유는 치료를 위한 적절한 표적을 설계하기 위해 충분히 정의된 질병의 분자적 메커니즘이 거의 없기 때문이다(문헌[Lasky JA., Brody AR. (2000), "Interstitial fibrosis and growth factors", Environ Health Perspect.;108 Suppl 4:751-62]).
- [0513] **심장 섬유증**
- [0514] 심부전은 주된 심혈관 장애 중에서도 독특한데, 그것은 단독으로 유병률이 증가하였지만, 다른 질환의 현저한 감소가 있었다. 이중 일부는 미국 및 유럽의 인구 노령화에 기인하는 것일 수 있다. 심장 손상이 있는 환자를 구조하는 능력이 또한 주된 인자인데, 이 환자들은 심장의 해로운 리모델링에 기인하는 좌심실 기능장애의 진행이 발생할 수 있기 때문이다.
- [0515] 정상 심근은 다양한 세포, 심장 근세포 및 비심근세포로 구성되며, 이는 내피 및 혈관 평활근세포 및 섬유아세

포를 포함한다.

[0516] 심실 벽의 구조적 리모델링은 심장병에서 임상적 결과의 중요한 결정인자이다. 이러한 리모델링은 세포밖 매트릭스 단백질의 생성 및 파괴, 세포 증식 및 이동, 및 아포토시스 및 괴저성 세포 사멸을 수반한다. 심장 섬유아세포는 오토크라인 및 파라크라인 인자뿐만 아니라 세포밖 매트릭스 단백질 및 프로테이나제로 작용하는 성장 인자 및 사이토카인을 만드는 이 과정들에 결정적으로 수반된다. 최근의 연구는 심상 섬유아세포와 심근세포 사이의 상호작용이 새로운 효과가 심장 기능의 악화 및 심부전을 개시하는 심장 리모델링의 진행에 필수적이라는 것을 나타내었다(문헌[Manabe I, et al., (2002), "Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy", Circ Res. 13;91(12):1103-13]).

[0517] **화상 및 흉터**

[0518] 특히 섬유성 질병에서 발생할 수 있는 특정 문제는 조직의 수축, 예를 들어 흉터의 수축이다. 세포밖 매트릭스 성분을 포함하는 조직, 특히 콜라겐-포함 조직의 수축은 다양한 병리적 조건과 함께 및 수술적 또는 미용적 방법과 함께 생길 수 있다. 예를 들어 흉터의 수축은 육체적 문제를 야기할 수 있는데, 이는 의학적 치료에 대한 필요를 야기할 수 있고, 또는 순수하게 미용적 특성의 문제를 야기할 수도 있다. 콜라겐은 흉터 및 다른 수축된 조직의 주된 성분이며, 가장 중요한 구성성분으로 고려된다. 그럼에도 불구하고, 흉터 및 다른 수축된 조직은 또한 다른 구조적 성분, 특히 다른 세포밖 매트릭스 성분들, 예를 들어 엘라스틴을 포함하며, 이는 또한 조직의 수축에 기여할 수 있다.

[0519] 또한 다른 세포밖 매트릭스 성분을 포함할 수 있는 콜라겐 유발 조직의 수축은 화상의 치유 시 빈번하게 발생한다. 화상은 화학적, 열적 또는 방사선 화상일 수 있고, 눈, 피부 표면, 또는 피부 및 밑에 있는 조직일 수도 있다. 또한 예를 들어 방사선 치료에 의해 야기되는 조직 내의 화상의 경우가 있을 수 있다. 화상입은 조직의 수축은 종종 문제가 있으며, 생리적 및/또는 미용적 문제, 예를 들어 이동성의 상실 및/또는 손상을 유발할 수 있다.

[0520] 다양한 이유로 피부 이식이 적용될 수 있고, 종종 적용 후 수축을 겪을 수 있다. 화상입은 조직의 치유 경우에 수축은 육체적 및 미용적 문제를 둘 다 야기할 수 있다. 많은 피부 이식이 필요한 경우, 예를 들어 심각한 화상의 경우, 특히 심각한 문제이다.

[0521] 또한 수축은 인공 피부 생산의 문제가 있다. 진짜의 인공 피부를 만들기 위해서 내피 세포로 만들어진 표피 및 섬유아세포로 덮여진 콜라겐으로 만들어진 진피를 가질 필요가 있다. 세포의 형태를 둘 다 가지는 것이 중요한데, 그것들은 신호를 처리하며, 성장 인자를 사용하여 서로 자극하기 때문이다. 인공 피부의 콜라겐 성분은 섬유아세포에 의해 덮여질 때 종종 그것의 본래 영역의 1/10 미만으로 수축한다.

[0522] 반흔조직 수축, 흉터의 섬유성 조직의 위축에 기인하는 수축이 흔하다. 일부 경우에, 수축은 심각한 변형을 야기하는 악성반흔, 흉터가 될 수 있다. 환자의 위는 위 궤양이 치유될 때 형성된 흉터 조직의 수축에 의해 모래시계형 수축(hour-glass contracture)으로 2개의 챔버로 효과적으로 분리될 수 있다. 통로 및 관의 폐색, 반흔조직 협착이 흉터 조직의 수축에 기인하여 발생할 수 있다. 혈관의 수축은 예를 들어 수술 또는 혈관형성술 후 원발성 폐색 또는 수술적 외상에 기인할 수 있다. 다른 공동 장기(hollow viscus), 예를 들어 요관의 협착증이 일어날 수 있다. 우연한 상처 또는 수술로부터 초래되는 것이든 아니든, 어떤 흉터 형성이 일어나는 경우 문제가 생길 수 있다. 콜라겐-포함 조직의 수축을 수반하는 피부 및 힘줄의 질환은 수술 또는 사고로부터 초래되는 외상 후 질환, 예를 들어 손 또는 발 힘줄 상처, 이식후 질환 및 병리학적 질환, 예컨대 경피증, 듀피트렌 구축(Dupuytren's contracture) 및 수포성 표피 박리증을 포함한다. 눈 조직의 흉터 및 수축은 다양한 질환, 예를 들어 망막 박리의 후유증 또는 당뇨병성 눈 질환(상기 언급)에서 일어날 수 있다. 안구 및 안구 밖 근육 및 눈꺼풀을 포함하는 관련된 구조에 대해 두개골에서 발견된 안와(socket)의 수축은 외상 또는 염증성 손상이 있다면 생길 수 있다. 안와 내 조직 수축은 복시(double vision) 및 보기 흉한 외관을 포함하는 다양한 문제를 야기한다.

[0523] 섬유증의 상이한 형태의 추가 정보에 대해 다음을 참조한다: 문헌[Molina V, et al., (2002), "Fibrotic diseases", Harefuah, 141(11): 973-8, 1009; Yu L, et al., (2002), "Therapeutic strategies to halt renal fibrosis", Curr Opin Pharmacol. 2(2):177-81; Keane WF and Lyle PA. (2003), "Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAL study", Am J Kidney Dis. 41(3 Suppl 2): S22-5; Bohle A, et al., (1989), "The pathogenesis of chronic renal failure", Pathol Res Pract. 185(4):421-40; Kikkawa R, et al., (1997), "Mechanism of the progression of diabetic nephropathy

to renal failure", *Kidney Int Suppl.* 62:S39-40; Bataller R, and Brenner DA. (2001), "Hepatic stellate cells as 표적 for treatment of liver fibrosis", *Semin Liver Dis.* 21(3):437-51; Gross TJ and Hunninghake GW, (2001) "Idiopathic pulmonary fibrosis", *N Engl J Med.* 345(7):517-25; Frohlich ED. (2001) "Fibrosis and ischemia: the real risks in hypertensive heart disease", *Am J Hypertens*;14(6 Pt 2):194S-199S; Friedman SL. (2003), "Liver fibrosis - from bench to bedside", *J Hepatol.* 38 Suppl 1:S38-53; Albanis E, et al., (2003), "Treatment of hepatic fibrosis: almost there", *Curr Gastroenterol Rep.* 5(1):48-56; (Weber KT. (2000), "Fibrosis and hypertensive heart disease", *Curr Opin Cardiol.* 15(4):264-72)].

[0524] **핵산 분자 및 약제학적 조제물의 전달**

[0525] 핵산 분자는 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여 세포 또는 조직 내 hsp47 수준과 관련되거나 또는 반응하는 섬유증(예를 들어, 간, 신장, 복막 및 폐) 질병, 특성, 질환 및/또는 장애, 및/또는 임의의 다른 특성, 질병, 장애 또는 질환을 예방하거나 치료하기 위한 사용에 적합할 수 있다. 핵산 분자는 피험자에 투여를 위해 리포솜을 포함하는 전달 비히클, 담체 및 희석제 및 그것의 염을 포함할 수 있으며, 및/또는 약제학적으로 허용가능한 조제물 중에 존재할 수 있다.

[0526] 본 명세서에서 개시된 핵산 분자는 바이러스 벡터, 바이러스 입자, 리포솜 조제물, 리포펙틴 또는 침전제 등을 포함하여, 세포에 유입을 보조하거나, 촉진하거나 또는 용이하게 하도록 작용하는 임의의 전달 비히클이 아닌 담체 또는 희석제와 함께 직접 전달되거나 또는 투여될 수 있다.

[0527] 핵산 분자는 바이러스 서열, 바이러스의 특정, 리포솜 조제물, 리포펙틴 또는 침전제 등을 포함하여 세포에 유입을 보조하거나, 촉진하거나 또는 용이하게 하도록 작용하는 담체 또는 희석제 또는 임의의 다른 전달 비히클과 함께 핵산 분자의 직접 적용에 의해 피험자에게 전달되거나 또는 투여될 수 있다. 미국출원번호 공개 20070155658호에서 설명된 것과 같이 원하는 피험자에 핵산의 도입을 용이하게 하는 폴리펩티드(예를 들어, 멜라민 유도체, 예컨대 2,4,6-트라이구아니디노 트라이아진 및 2,4,6-트라이아미도사코실 멜라민, 폴리아르기닌 폴리펩티드 및 교차의 글루타민 및 아스파라긴 잔기를 포함하는 폴리펩티드).

[0528] 핵산 분자의 전달 방법은 문헌[Akhtar et al., *Trends Cell Bio.*, 2: 139 (1992); *Delivery Strategies for 안티센스 올리고뉴클레오타이드 Therapeutics*, ed. Akhtar, (1995), Maurer et al., *Mol. Membr. Biol.*, 16: 129-140 (1999); Hofland and Huang, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 137: 165-192 (1999); 및 Lee et al., *ACS Symp. Ser.*, 752: 184-192 (2000); 미국 특허 제6,395,713호; 제6,235,310호; 제5,225,182호; 제5,169,383호; 제5,167,616호; 제4,959,217호; 제4,925,678호; 제4,487,603호; 및 제4,486,194호 및 Sullivan 등의 국제특허출원 WO 94/02595; 국제특허출원 WO 00/03683 및 국제특허출원 WO 02/08754; 및 미국 특허출원 공개 2003077829호]에서 설명된다. 이 프로토콜은 사실상 임의의 핵산 분자의 전달에 이용될 수 있다. 핵산 분자는 당업자에게 알려진 다양한 방법에 의해 세포에 투여될 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 리포솜 내로 캡슐화, 이온도입법, 또는 다른 비히클, 예컨대 생분해가능한 폴리머, 하이드로겔, 사이클로덱스트린(예를 들어, Gonzalez et al., *Bioconjugate Chem.*, 10: 1068-1074 (1999); Wang et al., 국제특허출원 공개 WO 03/47518 및 WO 03/46185), 폴리(락틱-코-글라이콜)산(PLGA) 및 PLGA 마이크로스피어(예를 들어 미국 특허 6,447,796호 및 미국출원 공개 2002130430호), 생분해가능한 나노캡슐 및 생부착성 마이크로스피어, 또는 단백질성 벡터(O'Hare and Normand, 국제특허출원 WO 00/53722)에 포함에 의하는 것을 포함하여, 당업자에게 알려진 다양한 방법에 의해 세포에 투여될 수 있다. 대안으로, 핵산/비히클 조합은 직접 주사 또는 인퓨전 펌프의 사용에 의해 국소적으로 전달된다. 피하, 근육내, 또는 피내이든 아니든 본 발명의 핵산 분자의 직접 주사는 표준 바늘 및 주사기 방법을 사용하여, 또는 문헌[Conry et al., *Clin. Cancer Res.*, 5: 2330-2337 (1999) 및 Barry et al., 국제특허출원 WO 99/31262]에서 설명된 것과 같은 무 바늘 기법에 의해 일어날 수 있다.

[0529] 본 발명의 분자는 약제학적 약제로 사용될 수 있다. 약제학적 약제는 피험자의 질병 상태를 예방하고, 발생을 조절하거나, 치료한다(일정한 정도로 증상을, 바람직하게는 모든 증상을 완화한다).

[0530] 핵산 분자는 리포솜 내에서 포장된 양이온성 지질과 복합체화 될 수 있고, 또 다르게는 표적 세포 또는 조직에 전달될 수 있다. 핵산 또는 핵산 복합체는 생폴리머 내 그것의 포함과 함께 또는 포함 없이 적절한 생체 밖 조직, 직접 피부 도포, 경피 도포, 또는 주사를 통해 생체 내에 국소적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 핵산 분자는 표 1에 나타내는 서열을 포함할 수 있다. 이러한 핵산 분자의 예는 필수적으로 표 1에 제공된 서열로 이루어진다.

- [0531] 전달 시스템은 폴리(에틸렌 글라이콜)지질을 함유하는 표면-변형된 리포좀(PEG-변형된, 또는 장기 순환(long-circulating) 리포좀 또는 스텔스 리포좀)을 포함한다. 이 조제물은 표적 조직 내 약물 축적을 증가시키는 방법을 제공한다. 약물 담체의 이런 분류는 단핵세포 식세포 시스템(mononuclear phagocytic system: MPS 또는 RES)에 의한 오폭소닌작용(opsonization) 및 제거에 저항하며, 이것에 의해 더 긴 혈액 순환 시간 및 캡슐화된 약물에 대한 향상된 조직 노출을 가능하게 한다(Lasic et al. Chem. Rev. 1995, 95, 2601-2627; Ishiwata et al., Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1005-1011).
- [0532] 핵산 분자는, 예를 들어 폴리에틸렌이민-폴리에틸렌글라이콜-N-아세틸갈락토사민(PEI-PEG-GAL) 또는 폴리에틸렌이민-폴리에틸렌글라이콜-트라이-N-아세틸갈락토사민(PEI-PEG-triGAL) 유도체, 그래프트된 PEI, 예컨대 갈락토스 PEI, 콜레스테롤 PEI, 항체 유도체화된 PEI, 및 그것의 폴리에틸렌 글라이콜 PEI(PEG-PEI) 유도체를 포함하는 폴리에틸렌이민(예를 들어, 선형 또는 분지형 PEI) 및/또는 폴리에틸렌이민 유도체와 함께 조제되거나 복합체화될 수 있다(예를 들어 문헌[Ogris et al., 2001, AAPA PharmSci, 3, 1-11; Fargeson et al., 2003, Bioconjugate Chem., 14, 840-847; Kunath et al., 2002, Pharmaceutical Research, 19, 810-817; Choi et al., 2001, Bull. Korean Chem. Soc., 22, 46-52; Bettinger et al., 1999, Bioconjugate Chem., 10, 558-561; Peterson et al., 2002, Bioconjugate Chem., 13, 845-854; Erbacher et al., 1999, Journal of Gene Medicine Preprint, 1, 1-18; Godbey et al., 1999., PNAS USA, 96, 5177-5181; Godbey et al., 1999, Journal of Controlled Release, 60, 149-160; Diebold et al., 1999, Journal of Biological Chemistry, 274, 19087-19094; Thomas and Klibanov, 2002, PNAS USA, 99, 14640-14645; Sagara의 미국 특허출원 6,586,524 및 미국 특허출원 공개 20030077829호]를 참조).
- [0533] 핵산 분자는 미국 특허 공개 20010007666호에서 설명되는 것과 같은 막 파괴제와 함께 복합체화될 수 있다. 막 파괴제 또는 막파괴제들 및 핵산분자는 또한 양이온성 지질 또는 헬퍼 지질 분자, 예컨대 미국 특허 6,235,310 호에 설명된 지질과 복합체화될 수 있다.
- [0534] 핵산 분자는 예컨대 흡입 장치 또는 분사기에 의해 투여되는 에어로졸 또는 분무 건조된 조제물의 흡입에 의한 폐 전달을 통해 투여되어, 적절한 폐 조직에 핵산 분자의 빠른 국소적 섭취를 제공할 수 있다. 마이크로화된 핵산 조성물의 호흡가능한 건조 입자를 함유하는 고체 미립자 조성물은 핵산 조성물을 분쇄 건조 또는 동결건조시킨 다음, 거대 덩어리를 파괴하거나 분리하기 위해 예를 들어 400 메쉬 스크린을 통해 마이크로화된 조성물을 통과시킴으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 핵산 조성물을 포함하는 고체 미립자 조성물은 에어로졸뿐만 아니라 다른 치료적 화합물의 형성을 용이하게 하도록 작용하는 분산제를 선택적으로 함유할 수 있다. 적당한 분산제는 락토스이며, 이는 1 내지 1 중량비와 같은 임의의 적당한 비로 핵산 화합물과 배합될 수 있다.
- [0535] 액체 입자의 에어로졸은 본 명세서에 개시된 핵산 분자를 포함할 수 있으며, 분사기와 같은 임의의 적당한 수단에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,501,729호). 분사기는 압축된 기체, 전형적으로 공기 또는 산소의 가속에 의해, 좁은 벤투리(venturi) 오리피스(orifice)를 통해 또는 초음파 교반을 통해 치료적 에어로졸에 활성 성분의 용액 또는 현탁액을 변환시키는 상업적으로 이용가능한 장치이다. 분사에서 사용을 위한 적합한 조제물은 조제물의 40% w/w 이하, 바람직하게는 20% w/w 미만의 양으로 액체 담체 내 활성 성분을 포함한다. 담체는 전형적으로 물 또는 희석 수성 알코올 용액이며, 바람직하게는 예를 들어 염화나트륨 또는 다른 적합한 염의 첨가에 의해 체액과 함께 등장성으로 만들어진다. 조제물이 평균적으로 제조되지 않는다면, 다른 첨가제는, 보존제, 예를 들어 메틸 하이드록시벤조에이트, 항산화제, 향미제, 휘발성 오일, 완충제 및 예열전화제 및 다른 조제물 계면활성제를 포함한다. 활성 조성물 및 계면활성제를 포함하는 고체 입자의 에어로졸은 마찬가지로 임의의 고체 미립자 에어로졸 발생기에 의해 생성될 수 있다. 고체 미립자 치료제를 피험자에 투여하기 위한 에어로졸 발생기는 상기 설명한 바와 같이 호흡할 수 있는 입자를 만들고, 인간 투여에 적당한 비율로 치료제 조성물의 사전결정된 정량을 함유하는 에어로졸 부피를 발생시킨다. 고체 미립자 에어로졸 발생기의 한 예시적 형태는 취입기이다. 취입에 의한 투여에 적당한 조제물은 취입기에 의해 전달될 수 있는 미세하게 세분된 분말을 포함한다. 취입기에서, 본 명세서에서 설명된 치료를 수행하기에 효과적인 분말, 예를 들어 그것의 정량은 전형적으로 젤라틴 또는 플라스틱으로 만들어지고, 인시츄로 구멍이 뚫기거나 개방된 캡슐 또는 카트리지, 및 흡입 시 장치를 통해 또는 수동으로 조작된 펌프에 의해 회수된 공기에 의해 전달되는 분말에 함유될 수 있다. 취입기에 사용된 분말은 단지 활성 성분 또는 활성 성분을 포함하는 분말 배합, 적당한 분말 희석제, 예컨대 락토스, 및 선택적 계면활성제로 이루어진다. 활성 성분은 전형적으로 0.1 내지 100% w/w의 조제물을 포함한다. 예시적 에어로졸 발생기의 두 번째 형태는 정량 흡입기이다. 정량 흡입기는 전형적으로 액화된 추진제 중의 활성 성분의 현탁액 또는 고체 조제물을 함유하는 기밀구조의 에어로졸 디스펜서이다. 이 장치의 사용 동안 활성 성분을 함유하는 미세한 입자 분무를 생성하는 계량된 부피를 전달하는데 적합한 밸브를 통해 조제물을 내보낸

다. 적당한 추진제는 특정 클로로플루오로탄소 화합물, 예를 들어 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로에탄 및 그것의 혼합물을 포함한다. 조제물은 추가적으로 하나 이상의 공용매, 예를 들어 에탄올, 에멀전화제 및 다른 조제물 계면활성제, 예컨대 올레산 또는 소르비탄 트라이올레이트, 향산화제 및 적당한 향미제를 함유할 수 있다. 폐 투여를 위한 다른 방법은, 예를 들어 미국 특허출원 20040037780호, 및 미국 특허 제6,592,904호; 제6,582,728호; 제6,565,885호에서 설명된다. 국제 특허 공개 WO2008/132723호는 특히 호흡계에서 일반적으로 올리고뉴클레오타이드, 및 siRNA의 에어로졸 전달에 관한 것이다.

[0536] 핵산 분자는 중추신경계(CNS) 또는 말초신경계(PNS)에 투여될 수 있다. 실험은 뉴런에 의한 핵산의 생체 내 흡수 효율을 증명하였다. 이에 대하여, 예를 들어 문헌[Sommer et al., 1998, 안티센스 Nuc. Acid Drug Dev., 8, 75; Epa et al., 2000, 안티센스 Nuc. Acid Drug Dev., 10, 469; Broaddus et al., 1998, J. Neurosurg., 88(4), 734; Karle et al., 1997, Eur. J. Pharmacol., 340(2/3), 153; Bannai et al., 1998, Brain Research, 784(1,2), 304; Rajakumar et al., 1997, Synapse, 26(3), 199; Wu-pong et al., 1999, BioPharm, 12(1), 32; Bannai et al., 1998, Brain Res. Protoc., 3(1), 83; 및 Simantov et al., 1996, Neuroscience, 74(1), 39]를 참조한다. 따라서 핵산 분자는 CNS 및/또는 PNS에서 세포에 전달 및 세포에 의한 흡수를 잘 받아 들인다.

[0537] CNS에 핵산 분자의 전달은 다양한 상이한 전략에 의해 제공된다. 사용될 수 있는 CNS 전달에 대한 전통적인 접근은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 척추강 및 뇌혈관 내 투여, 카테터의 이식 및 펌프, 직접 주사 또는 상처 또는 병변 자리에서 관류, 뇌 동맥계에 주사, 또는 혈액뇌장벽의 화학적 또는 삼투압 개방에 의하는 것을 포함한다. 다른 접근은, 예를 들어 컨쥬게이트 및 생분해가능한 폴리머의 사용을 통해 다양한 수송 및 담체 시스템의 사용을 포함할 수 있다. 더 나아가, 예를 들어 Kaplitt 등의 미국 특허 제6,180,613호 및 Davidson의 WO 04/013280에서 설명되는 것과 같은 유전자 치료 접근이 CNS에서 핵산 분자를 발현시키기 위해 사용될 수 있다.

[0538] 전달 시스템은, 예를 들어 수성 및 비수성 겔, 크림, 다수의 에멀전, 마이크로에멀전, 리포솜, 연고, 수성 및 비수성 용액, 로션, 에어로졸, 탄화수소계 및 분말을 포함할 수 있고, 부형제, 예컨대 가용화제, 침투 향상제(예를 들어, 지방산, 지방산 에스터, 지방 알코올 및 아미노산), 및 친수성 폴리머(예를 들어, 폴리카보필 및 폴리비닐피롤리돈)을 함유할 수 있다. 한 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 리포솜 또는 경피성 향상제이다. 본 발명에 사용될 수 있는 리포솜의 예는 다음을 포함한다: (1) 셀렉틴(CellFectin), N,N,N,N,N,N-테트라메틸-N,N,N,N,N,N-테트라팔미트-일-스페르민 및 다이올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)(GIBCO BRL)의 1:1.5(M/M) 리포솜 조제물; (2) 사이토펙틴 GSV, 양이온성 지질 및 DOPE(Glen Research)의 2:1(M/M) 리포솜 조제물; (3) DOTAP(N-[1-(2,3-다이올레오일)-N,N,N-트라이-메틸-암모늄메틸설페이트](Boehringer Mannheim); 및 (4) 리포펙타민, 폴리양이온성 지질 DOSPA의 3:1(M/M) 리포솜 조제물, 중성 지질 DOPE (GIBCO BRL) 및 다이-알킬화된 아미노산(DiLA2).

[0539] 전달 시스템은 패치, 정제, 좌약, 페서리, 겔 및 크림을 포함할 수 있으며, 부형제, 예컨대 가용화제 및 향상제(예를 들어, 프로필렌 글라이콜, 담즙산 염 및 아미노산), 및 다른 비히클(예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜, 지방산 에스터 및 유도체, 및 친수성 폴리머, 예컨대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 히알루론산)를 함유할 수 있다.

[0540] 핵산 분자는 그래프트된 PEI, 예컨대 갈락토스 PEI, 콜레스테롤 PEI, 항체 유도체화된 PEI, 및 그것의 폴리에틸렌 글라이콜 PEI (PEG-PEI) 유도체를 포함하는 폴리에틸렌이민(예를 들어, 선형 또는 분지형 PEI) 및/또는 폴리에틸렌이민 유도체와 함께 조제되거나 복합체화될 수 있다(예를 들어 문헌[Ogris et al., 2001, AAPA PharmSci, 3, 1-11; Furgeson et al., 2003, Bioconjugate Chem., 14, 840-847; Kunath et al., 2002, Pharmaceutical Research, 19, 810-817; Choi et al., 2001, Bull. Korean Chem. Soc., 22, 46-52; Bettinger et al., 1999, Bioconjugate Chem., 10, 558-561; Peterson et al., 2002, Bioconjugate Chem., 13, 845-854; Erbacher et al., 1999, Journal of Gene Medicine Preprint, 1, 1-18; Godbey et al., 1999, PNAS USA, 96, 5177-5181; Godbey et al., 1999, Journal of Controlled Release, 60, 149-160; Diebold et al., 1999, Journal of Biological Chemistry, 274, 19087-19094; Thomas and Klivanov, 2002, PNAS USA, 99, 14640-14645; 및 Sagara의 미국 특허 제6,586,524호]를 참조한다).

[0541] 핵산 분자는 바이오컨쥬게이트, 예를 들어 핵산 컨쥬게이트 Vargeese 등의 미국 특허 출원 제10/427,160호; 미국 특허 제6,528,631호; 미국 특허 제6,335,434호; 미국 특허 제6,235,886호; 미국 특허 제6,153,737호; 미국 특허 제5,214,136호; 미국 특허 제 5,138,045호에서 설명되는 핵산 컨쥬게이트를 포함할 수 있다.

- [0542] 본 명세서에 개시된 조성물, 방법 및 키트는 핵산 분자의 발현을 허용하는 방식으로 본 발명의 적어도 하나의 핵산 분자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함할 수 있다. dsRNA의 가닥을 발현시킬 수 있는 핵산 분자 또는 하나 이상의 벡터를 세포 환경에 도입할 수 있는 방법은 세포 형태 및 그것의 구성 환경에 의존할 것이다. 핵산 분자 또는 벡터 구성체는 세포에 직접 도입될 수 있고(즉, 세포 내로); 또는 세포 밖으로 공동, 틈새 공간에 도입되며, 유기체의 순환에 경구로 도입되고, 또는 dsRNA를 함유하는 용액에서 유기체 또는 세포를 중탕함으로써 도입될 수 있다. 세포는 바람직하게는 포유류 세포; 더 바람직하게는 인간 세포이다. 발현 벡터의 핵산 분자는 센스 영역 및 안티센스 영역을 포함할 수 있다. 안티센스 영역은 hsp47을 암호화하는 RNA 또는 DNA 서열에 상보적인 서열을 포함할 수 있으며, 센스 영역은 안티센스 영역에 상보적인 서열을 포함할 수 있다. 핵산 분자는 상보적 센스 및 안티센스 영역을 가지는 2개의 별개의 가닥을 포함할 수 있다. 핵산 분자는 상보적 센스 및 안티센스 영역을 가지는 단일 가닥을 포함할 수 있다. 표적 RNA 분자와 상호작용하고 표적 RNA 분자(예를 들어, 본 명세서에서 Genbank 등록 번호에 의해 언급된 표적 RNA 분자)를 암호화하는 유전자를 하향 조절하는 핵산 분자는 DNA 또는 RNA 벡터에 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다. 재조합 벡터는 DNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터일 수 있다. 바이러스 벡터를 발현시키는 핵산 분자는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아데노-관련 바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 또는 알파바이러스에 기반하여 구성될 수 있다. 핵산 분자를 발현시킬 수 있는 재조합 벡터는 본 명세서에서 설명되는 바와 같이 전달될 수 있고, 표적 세포에서 지속될 수 있다. 대안으로, 바이러스 벡터는 핵산 분자의 일시적 발현을 제공하도록 사용될 수 있다. 이러한 벡터는 필요하다면 반복적으로 투여될 수 있다. 일단 발현되면, 핵산 분자는 결합하고, RNA 간섭(RNAi)을 통해 유전자 작용 또는 발현을 하향조절한다. 벡터를 발현시키는 핵산 분자의 전달은 전신성, 예컨대 정맥내 또는 근육내 투여에 의해, 피험자로부터 외식된(ex-planted) 표적세포에 투여 후 피험자에 재도입에 의해, 또는 원하는 표적 세포에 도입시키는 임의의 다른 수단에 의할 수 있다.
- [0543] 발현 벡터는 핵산 분자의 발현을 허용하는 방식으로, 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 핵산 분자를 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 벡터는 듀플렉스를 포함하는 핵산 분자의 양 가닥을 암호화하는 서열(들)을 함유할 수 있다. 벡터는 또한 자기 상보적인 단일 핵산 분자를 암호화하는 서열(들)을 함유하며 따라서 핵산 분자를 형성할 수 있다. 이러한 발현 벡터의 비제한적 예는, 문헌[Paul et al., 2002, Nature Biotechnology, 19, 505; Miyagishi and Taira, 2002, Nature Biotechnology, 19, 497; Lee et al., 2002, Nature Biotechnology, 19, 500; 및 Novina et al., 2002, Nature Medicine, advance online publication doi:10.1038/nm725]에서 설명된다. 발현 벡터는 또한 포유류(예를 들어, 인간) 세포에 포함될 수 있다.
- [0544] 발현 벡터는 동일 또는 상이할 수 있는 2 이상의 핵산 분자를 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 발현 벡터는 Genbank 등록 번호 NM_001235, 예를 들어 표 1에서 제시된 것으로 언급된 핵산 분자에 상보적인 핵산 분자에 대한 서열을 포함할 수 있다.
- [0545] 발현 벡터는 핵산 듀플렉스의 하나 또는 양 가닥, 또는 핵산 듀플렉스로 상호작용하는 단일의 자기-상보적 가닥을 암호화할 수 있다. 핵산 분자를 암호화하는 핵산 서열은 핵산 분자의 발현을 허용하는 방식으로 작동 가능하게 연결된다(예를 들어 문헌[Paul et al., 2002, Nature Biotechnology, 19, 505; Miyagishi and Taira, 2002, Nature Biotechnology, 19, 497; Lee et al., 2002, Nature Biotechnology, 19, 500; 및 Novina et al., 2002, Nature Medicine, advance online publication doi:10.1038/nm725]를 참조한다).
- [0546] 발현 벡터는 다음 중 한 가지 이상을 포함할 수 있다: a) 전사 개시 영역(예를 들어, 진행 pol I, II 또는 III 개시 영역); b) 전사 종결 영역(예를 들어, 진행 pol I, II 또는 III 종결 영역); c) 인트론 및 d) 핵산 분자 중 적어도 하나를 암호화하는 핵산 서열, 상기 서열은 핵산 분자의 발현 및/또는 전달을 허용하는 방식으로 개시 영역 및 종결 영역에 작동가능하게 연결된다. 벡터는 핵산 분자를 암호화하는 서열의 5' 측 또는 3' 측 상에 작동가능하게 연결된 단백질에 대한 오픈 리딩 프레임(open reading frame: ORF)을 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0547] 핵산 분자 서열의 전사는 진행 RNA 폴리머라제 I(pol I), RNA 폴리머라제 II(pol II), 또는 RNA 폴리머라제 III(pol III)에 대한 프로모터로부터 구동될 수 있다. pol II 또는 pol III 프로모터로부터 전사는 모든 수준에서 높은 수준으로 발현되며; 주어진 세포 형태에서 주어진 pol II 프로모터의 수준은 근처에 존재하는 유전자 조절 서열(인핸서, 사이렌서(silencer) 등)의 특성에 의존한다. 원핵 RNA 폴리머라제 프로모터가 또한 사용되며, 단 원핵 RNA 폴리머라제 효소는 적합한 세포 내에서 발현된다(Elroy-Stein and Moss, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 6743-7; Gao and Huang 1993, Nucleic acids Res., 21, 2867-72; Lieber et al., 1993, Methods Enzymol., 217, 47-66; Zhou et al., 1990, Mol. Cell. Biol., 10, 4529-37). 몇몇 연구원들은 이러한 프로모터로부터 발현된 핵산 분자가 포유류 세포에서 작용할 수 있다는 것을 증명하였다(예를 들어, Kashani-Sabet et al., 1992, Antisense Res. Dev., 2, 3-15; Ojwang et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci.

USA, 89, 10802-6; Chen et al., 1992, Nucleic acids Res., 20, 4581-9; Yu et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 6340-4; L'Huillier et al., 1992, EMBO J., 11, 4411-8; Lisiewicz et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 90, 8000-4; Thompson et al., 1995, Nucleic acids Res., 23, 2259; Sullenger & Cech, 1993, Science, 262, 1566). 더 구체적으로, U6 소형 핵(snRNA), 운반 RNA(tRNA) 및 아데노바이러스 VA RNA를 암호화하는 유전자로부터 유래된 것과 같은 전사 단위는 원하는 RNA 분자, 예컨대 세포 내 siRNA의 고농도를 만드는데 유용하다(Thompson et al., supra; Couture and Stinchcomb, 1996, supra; Noonberg et al., 1994, Nucleic acid Res., 22, 2830; Noonberg et al., U.S. Pat. No. 5,624,803; Good et al., 1997, Gene Ther., 4, 45; Beigelman et al., 국제특허출원 WO 96/18736). 상기 핵산 전사 단위는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 플라스미드 DNA 벡터, 바이러스 DNA 벡터(예컨대 아데노바이러스 또는 아데노-관련 바이러스 벡터), 또는 바이러스 RNA 벡터(예컨대 레트로바이러스 또는 알파바이러스 벡터)를 포함하는 포유류 세포에 도입을 위해 다양한 벡터에 포함될 수 있다(상술한 Couture and Stinchcomb, 1996 참조).

[0548] 핵산 분자는 진핵 프로모터로부터 세포 내에서 발현될 수 있다(예를 들어, 문헌[Izant and Weintraub, 1985, Science, 229, 345; McGarry and Lindquist, 1986, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 83, 399; Scanlon et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 10591-5; Kashani-Sabet et al., 1992, Antisense Res. Dev., 2, 3-15; Dropulic et al., 1992, J. Virol., 66, 1432-41; Weerasinghe et al., 1991, J. Virol., 65, 5531-4; Ojwang et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 10802-6; Chen et al., 1992, Nucleic acids Res., 20, 4581-9; Sarver et al., 1990 Science, 247, 1222-1225; Thompson et al., 1995, Nucleic acids Res., 23, 2259; Good et al., 1997, Gene Therapy, 4, 45]를 참조한다). 당업자는 임의의 핵산이 적절한 DNA/RNA 벡터로부터 유래된 진핵 세포 내에서 발현될 수 있다는 것을 인식한다. 이러한 핵산의 활성은 효소적 핵산에 의한 1차 전사로부터 그것들의 방출에 의해 증가될 수 있다(문헌[Draper et al., PCT WO 93/23569, and Sullivan et al., PCT WO 94/02595; Ohkawa et al., 1992, Nucleic acids Symp. Ser., 27, 15-6; Taira et al., 1991, Nucleic acids Res., 19, 5125-30; Ventura et al., 1993, Nucleic acids Res., 21, 3249-55; Chowrira et al., 1994, J. Biol. Chem., 269, 25856]).

[0549] 바이러스 입자에 포장된 바이러스 구성체는 세포에 발현 구성체의 효율적인 도입과 발현 구성체에 의해 암호화된 dsRNA 구성체의 전사를 성취한다.

[0550] 경구 도입을 위한 방법은 유기체의 먹이와 RNA의 직접 혼합뿐만 아니라 먹이로 사용된 종이 RNA를 발현시키도록 유전자조작된 다음, 영향받는 유기체에 공급되는 유전자 조작 접근을 포함한다. 세포에 핵산 분자 용액을 도입하기 위해 물리적 방법이 사용될 수 있다. 핵산을 도입하기 위한 물리적 방법은, 핵산 분자를 함유하는 용액, 핵산 분자에 의해 다뤄지지 않는 입자에 의한 충격, RNA 용액에서 세포 또는 유기체의 담지, 또는 핵산 분자의 존재 하에서 세포막의 전기천공법을 포함한다.

[0551] 세포에 핵산을 도입하기 위해 당업계에 알려진 다른 방법은, 예컨대 지질-매개 담체 수송, 칼륨 포스페이트와 같은 화학물질 매개 수송 등으로 사용될 수 있다. 따라서 핵산 분자는 다음의 활성 중 한 가지 이상을 수행하는 성분과 함께 도입될 수 있다: 세포에 의한 RNA 흡수를 향상, 듀플렉스 가닥의 풀어짐을 촉진, 풀어진 가닥을 안정화, 또 다르게는 표적 유전자의 억제를 증가.

[0552] 핵산 분자 또는 벡터 구성체는 적당한 조제물을 사용하여 세포에 도입될 수 있다. 하나의 바람직한 조제물은 Lipofectamine(상표명) 2000(미국 캘리포니아에 소재한 Invitrogen)과 같은 지질 조제물, 리포좀에 결합된 비타민 A(문헌[Sato et al. Nat Biotechnol 2008; 26:431-442, 국제특허출원 WO 2006/068232호])를 가진다. 지질 조제물은 또한 예컨대 정맥내, 근육내, 또는 복막내 주사에 의해, 또는 경구로 또는 흡입 또는 당업계에 알려진 다른 방법에 의해 동물에 투여될 수 있다. 조제물이, 예컨대 포유류 및 더 바람직하게는 인간에 투여를 위해 적합할 때, 조제물은 또한 약제학적으로 허용가능하다. 올리고뉴클레오타이드에 대해 약제학적으로 허용가능한 조제물은 알려져 있고, 사용될 수 있다. 일부 예에서, 완충제 또는 식염수 용액 중에서 dsRNA를 조제하고, 난모세포에 의한 연구에서와 같이 조제된 dsRNA를 세포에 직접 주입하는 것은 바람직할 수 있다. dsRNA 듀플렉스의 직접 주입이 또한 행해질 수 있다. dsRNA의 도입에 적당한 방법에 대해, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 출원 제2004/0203145호, 제20070265220호를 참조한다.

[0553] 폴리머 나노캡슐 또는 마이크로캡슐은 캡슐화된 또는 결합된 dsRNA의 세포에 수송 및 방출을 용이하게 한다. 그들은 특히 폴리부틸시아노아크릴레이트를 포함하는 폴리머 및 폴리머 물질을 포함한다. 물질 및 제조 방법의 요약은 공개되어 있다(문헌[Kreuter, 1991]를 참조한다). 나노입자 제조의 당업자가 보통의 기술에 따라서 적절하게 선택할 수 있는 폴리머 분자의 분자량 및 분자량 분포에 따라서, 폴리머화/나노입자 발생 단계에서 모노머

및/또는 올리고머 전구체로부터 형성된 폴리머 물질은 선행기술로부터 그 자체가 알려져 있다.

[0554] 핵산 분자는 마이크로에멀전으로 조제될 수 있다. 마이크로에멀전은 단일의 선택적으로 등장성이고 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 오일 및 양쪽성의 시스템이다. 전형적으로, 마이크로에멀전은 우선 수중유 계면활성제 용액을 분산시킨 다음 충분한 양의 4번째 성분, 일반적으로 중간체쇄-길이 알코올을 첨가하여 투명한 시스템을 형성한다.

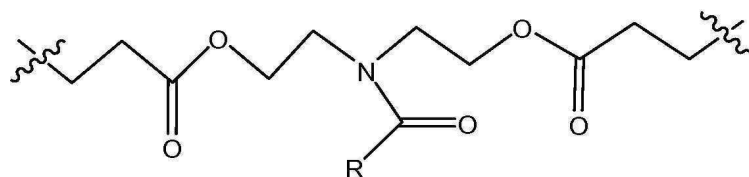
[0555] 마이크로에멀전의 제조에 사용될 수 있는 계면활성제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 이온 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글라이세롤 지방산 에스터, 테트라글라이세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글라이세롤 모노올레이트(MO310), 헥사글라이세롤 모노올레이트(PO310), 헥사글라이세롤 펜타올레이트(PO500), 데카글라이세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글라이세롤 모노올레이트(MO750), 데카글라이세롤 세퀴올레이트(SO750), 데카글라이세롤 데카올레이트(DA0750)을 단독으로 또는 공계면활성제와 조합하여 포함한다. 공계면활성제, 보통 단쇄 알코올, 예컨대 에탄올, 1-프로판올, 및 1-부탄올은 계면활성제 막에 침투에 의해서, 및 계면활성제 분자 사이에 만들어진 간극 공간 때문에 장애가 있는 막을 만드는 것에 의해서 계면 유동성을 증가시키는 작용을 한다.

[0556] 수용성의 가교된 폴리머

[0557] 전달 조제물은 하나 이상의 분해가능한 가교 지질 모이어티, 하나 이상의 PEI 모이어티, 및/또는 하나 이상의 mPEG(메톡시폴리(에틸렌 글라이콜))를 포함하는 수용성의 분해가능한 가교된 폴리머를 포함할 수 있다.

[0558] 분해가능한 지질 모이어티는 바람직하게는 다음의 구조적 모티프를 가지는 화합물을 포함한다:

[0559] [A]



[0560]

[0561] 상기 화학식에서, 에스터 결합은 생분해가능한 기이며, R은 상대적으로 소수성인 "리포" 기이고, 나타낸 구조적 모티프는 m배로 생기며, m은 약 1 내지 약 30의 범위에 있다. 예를 들어, 어떤 구체예에서 R은 C₂-C₅₀ 알킬, C₂-C₅₀ 헤테로알킬, C₂-C₅₀ 알케닐, C₂-C₅₀ 헤테로알케닐, C₅-C₅₀ 아릴; C₂-C₅₀ 헤테로아릴; C₂-C₅₀ 알킬닐알킬닐, C₂-C₅₀ 헤테로알킬닐, C₂-C₅₀ 카복시알케닐, 및 C₂-C₅₀ 카복시헤테로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, R은 4 내지 30개의 탄소, 더 바람직하게는 8 내지 24개의 탄소 또는 스테롤, 바람직하게는 콜레스테릴 모이어티를 가지는 포화 또는 불포화된 알킬이다. 바람직한 구체예에서, R은 올레산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 아라키딘산, 베헤산 또는 리그노세르산이다. 가장 바람직한 구체예에서, R은 올레산이다.

[0562] 화학식 (A)의 N은 전자쌍 또는 수소원자에 대한 결합을 가질 수 있다. N이 전자쌍을 가질 때, 반복 단위는 낮은 pH에서 양이온성일 수 있다.

[0563] 분해가능한 가교성 지질 모이어티는 하기 반응식 A에서 나타내는 바와 같이 폴리에틸렌이민(PEI)과 반응될 수 있다.

- [0575] 투여되는 유용한 투약량 및 특정 투여 방식은 세포 형태, 또는 생체내 사용, 연령, 중량 및 특정 동물 및 치료되는 영역, 사용되는 특정 핵산 및 전달 방법, 생각되는 치료적 또는 진단적 용도, 및 조제물의 형태, 예를 들어 현탁액, 에멀전, 미셀 또는 리포솜과 같은 이러한 인자에 의존하여 다를 것이며, 이는 당업자에 의해 용이하게 명백할 것이다. 전형적으로, 투약량은 더 낮은 수준으로 투여되며 원하는 효과가 달성될 때까지 증가된다.
- [0576] 지질이 핵산을 전달하기 위해 사용될 때, 투여되는 지질 화합물의 양은 다를 수 있고, 일반적으로 투여되는 핵산의 양에 의존한다. 예를 들어, 지질 화합물 대 핵산의 중량비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 30:1이며, 약 5:1 내지 약 10:1의 중량비가 더 바람직하다.
- [0577] 핵산 분자의 적합한 투약량은 1일마다 수용인의 킬로그램 체중 당 0.001 내지 0.25 밀리그램의 범위, 또는 1일마다 킬로그램 체중 당 0.01 내지 20 마이크로그램의 범위, 1일마다 킬로그램 체중 당 0.01 내지 10 마이크로그램의 범위 또는 1일마다 킬로그램 체중 당 0.10 내지 5 마이크로그램의 범위, 또는 1일마다 킬로그램 체중 당 0.1 내지 2.5 마이크로그램의 범위일 수 있다.
- [0578] 핵산 분자의 적당한 양이 도입될 수 있고, 이 양은 표준 방법을 사용하여 경험적으로 결정될 수 있다. 세포의 환경 내 개개의 핵산 분자 종의 효과적인 농도는 약 1 펨토몰, 약 50 펨토몰, 100 펨토몰, 1 피코몰, 1.5 피코몰, 2.5 피코몰, 5 피코몰, 10 피코몰, 25 피코몰, 50 피코몰, 100 피코몰, 500 피코몰, 1 나노몰, 2.5 나노몰, 5 나노몰, 10 나노몰, 25 나노몰, 50 나노몰, 100 나노몰, 500 나노몰, 1 마이크로몰, 2.5 마이크로몰, 5 마이크로몰, 10 마이크로몰, 100 마이크로몰 또는 그 이상일 수 있다.
- [0579] 투약량은 체중의 kg 당 0.01 μg 내지 1 g일 수 있다(예를 들어, kg 당 0.1 μg , 0.25 μg , 0.5 μg , 0.75 μg , 1 μg , 2.5 μg , 5 μg , 10 μg , 25 μg , 50 μg , 100 μg , 250 μg , 500 μg , 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 또는 500 mg).
- [0580] 1일마다 체중의 킬로그램 당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg 순서의 투약량 수준은 상기 표시한 조건의 치료에서 유용하다(1일마다 피험자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 제형(dosage form)을 만들기 위한 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 의존하여 다르다. 제형 단위는 일반적으로 활성 성분의 약 1 mg 내지 약 500 mg 을 함유한다.
- [0581] 임의의 특정 피험자에 대한 구체적 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여경로, 및 배설 속도, 약물 조합 및 겪고 있는 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존하는 것으로 이해된다.
- [0582] 본 명세서에 개시된 핵산분자를 포함하는 약제학적 조성물은 1일 1회, 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회 또는 의학적으로 적절한 임의의 간격 및 임의의 지속기간으로 투여될 수 있다. 그러나 치료제는 또한 하루종일 적절한 간격으로 투여된 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 하위 용량을 함유하는 투약량 단위로 투여될 수 있다. 그 경우에, 각 하위-용량으로 함유된 핵산 분자는 전체 매일의 투약량 단위를 달성하기 위해서 대응적으로 더 작을 수 있다. 투약량 단위는 또한, 예를 들어 수일의 기간에 걸쳐 dsRNA의 지효성의 및 변함없는 방출을 제공하는 통상적인 지효성 방출 조제물을 사용하여, 수 일에 걸쳐 1회 용량에 대해 조제될 수 있다. 지효성 조제물은 당업계에 잘 알려져 있다. 제형은 대응하는 다수의 1일 용량을 함유할 수 있다. 조성물은 다양한 핵산 단위의 합이 충분한 용량을 함유하는 방식으로 조제될 수 있다.
- [0583] 약제학적 조성물, 키트 및 용기
- [0584] 환자에게 핵산분자를 투여하기 위해 또는 분배하기 위해 hsp47의 발현을 감소시키기 위한 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)를 포함하는 조성물, 키트, 용기 및 조제물이 제공된다. 키트는 적어도 하나의 용기 및 적어도 하나의 라벨을 포함할 수 있다. 적당한 용기는, 예를 들어 보틀, 바이알, 주사기 및 테스트 튜브를 포함한다. 용기는 유리, 금속 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 용기는 아미노산 서열(들), 소분자(들), 핵산 서열(들), 세포 집단(들) 및/또는 항체(들)을 보유할 수 있다. 한 구체예에서, 용기는 이 목적을 위해 사용된 시약과 함께 세포의 mRNA 발현 프로파일을 시험하는데 사용을 위한 폴리뉴클레오타이드를 보유한다. 다른 구체예에서, 용기는 hsp47 단백질 발현 세포 및 조직을 평가하기 위한 사용을 위한, 또는 적절한 연구적, 예후적, 진단적, 예방적 및 치료적 목적을 위한 항체, 그것의 결합 단편 또는 특이적 결합 단백질을 포함하며; 이러한 사용을 위한 지시 및/또는 방향은 이러한 목적을 위해 사용될 수 있는 시약 및 다른 조성물 또는 도구로 이러한 용기 상에 또는 용기와 함께 포함될 수 있다. 키트는 관련된 지시 및/또는 방향을 추가로 포함할 수 있고; 이러한 목적을 위해 사용된 시약 및 다른 조성물 또는 도구가 또한 포함될 수 있다.

- [0585] 용기는 대안으로 질환을 치료, 진단, 예후 또는 예방하는데 효과적인 조성물을 보유할 수 있고 멸균 접근 포트(access port)를 가질 수 있다(예를 들어 용기는 정맥 용액 백 또는 피하주사기 바늘에 의해 뚫릴 수 있는 마개를 가지는 바이알일 수 있다. 조성물 내 활성제는 hsp47과 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 hsp47의 기능을 조절할 수 있는 핵산 분자일 수 있다.
- [0586] 키트는 인산염-완충 식염수, 링거 용액 및/또는 텍스트로스 용액과 같은 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 교반제, 바늘, 주사기 및/또는 포장 삽입물을 포함하는 상업적 및 사용자의 견지로부터 바람직한 다른 재료를 사용을 위한 지시 및/또는 설명서와 함께 추가로 포함할 수 있다.
- [0587] 사용 전 핵산분자가 포장될 수 있는 단위 투약 앰플 또는 다회용량 용기는 폴리뉴클레오티드 또는 그것의 약제학적으로 효과적인 용량에 적합한 폴리뉴클레오티드를 함유하는 용액, 또는 다수의 효과적인 용량의 양을 포함하는 밀봉 차단된 용기를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 멸균 조제물로 포장되며, 밀봉 차단된 용기는 사용까지 조제물의 무균상태를 보존하도록 설계된다.
- [0588] 세포 면역 반응 요소를 암호화하는 서열 또는 그것의 단편을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 함유되는 용기는 라벨링된 포장을 포함할 수 있고, 라벨은 정부 기관, 예를 들어 미국 식품의약국에 의해 규정된 형태로 주의를 포함할 수 있고, 이 주의를 연방법 하에서 인간 투여를 위한 폴리뉴클레오티드의 제조, 사용, 또는 판매의 기관에 의한 승인을 반영한다.
- [0589] 연방법은 인간 치료에서 약제학적 조성물의 사용이 연방 정부의 기관에 의해 승인될 것을 요구한다. 미국에서, 실시는 미국 식품의약국의 책임이며, 미국 식품의약품화장품법(21 U.S.C.) 301-392조에서 상술되는 확실한 이러한 승인의 적절한 규제를 발행한다. 동물 조직으로부터 만들어지는 생성물을 포함하는 생물학적 재료에 대한 조 절은 안전음용수법(42 U.S.C.) 262조 하에서 제공된다. 유사한 승인이 대부분의 국가들에서 요구된다. 규정은 국가별로 다르지만, 개개의 절차는 당업자에게 잘 알려져 있고, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법은 바람 직하게는 그것에 따른다.
- [0590] 투여되는 투약량은 치료되는 질환의 넓은 정도 및 피험자의 크기뿐만 아니라 치료 빈도 및 투여 경로에 의존한 다. 용량 및 빈도를 포함하는 계속되는 치료를 위한 섭생은 초기 반응 및 임상적 판단에 의해 지도될 수 있다. 에어로졸 조제물의 흡입과 같은 다른 비경구 경로가 특정 투여에 필요할 수 있지만, 예를 들어 코, 목, 기관지 조직 또는 폐의 점막에 대한 것과 같은 조직의 틈새 공간에 대해 비경구 주입 경로가 바람직하다.
- [0591] 이와 같이, 약제학적으로 허용가능한 주사가능한 담체에서 용액 중에서 세포 면역 반응 요소 또는 그것의 단편 을 암호화하는 서열을 포함하고, 조직 세포가 세포 면역 반응 요소 또는 그것의 단편을 발현시키도록 하는 조직 에 대해 틈새로 도입에 적당한 폴리뉴클레오티드, 용액을 포함하는 용기, 및 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규 제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 주의사항을 포함할 수 있으며, 주의사항은 인간 투여를 위한 폴리뉴클레오티드 용액의 제조, 사용 또는 판매의 기관에 의한 승인을 반영하는, 약제학적 제품이 본 명세 서에서 제공된다.
- [0592] 징후
- [0593] 본 명세서에 개시된 핵산 분자는 hsp47과 관련된 질병, 질환 또는 장애, 예컨대 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유 증, 신장 섬유증, 복막 섬유증, 만성 간 손상, 및 원섬유형성 및 세포 또는 조직 내 hsp47의 수준에 관련되거나 반응하는 임의의 다른 질병 또는 질환을 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 명세서에 개시된 조성물, 키트 및 방법은 라벨 또는 포장 삽입물을 포함하는 본 명세서에 개시된 핵산 분자의 포장을 포함할 수 있다. 라벨은 간 섬유증, 복막 섬유증, 신장 섬유증 및 폐 섬유증 및 세포 또는 조직 내 hsp47의 수준에 관련되거나 반응하는 임의의 다른 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한 사용과 같 은 핵산 분자의 사용을 위한 징후를 포함할 수 있다. 표지는 hsp47 발현을 감소시키는 사용을 위한 징후를 포함 할 수 있다. "포장 삽입물"은 치료적 제품의 상업적 포장에 관례상 포함되는 설명서를 말하는 것으로 사용되며, 지시사항, 용법, 투약량, 투여, 금기사항, 포장된 제품과 조합된 다른 치료 제품, 및/또는 이러한 치료 제품의 사용 등에 관한 경고를 함유한다.
- [0594] 당업자는 당업계에 알려진 다른 항섬유증 치료, 약물 및 치료제가 본 명세서의 핵산 분자(예를 들어, siNA 분자)와 용이하게 조합될 수 있고, 따라서 본 명세서에서 고려된다는 것을 인식할 것이다.
- [0595] 본 명세서에서 제공된 방법 및 조성물은 이제 다음의 비제한적 실시예에 대한 언급에 의해 이제 더욱 상세하게

설명될 것이다.

[0596] 실시예 1

[0597] hsp47 핵산 분자 서열의 선택:

[0598] Hsp47에 대한 핵산 분자(예를 들어, siNA ≤ 25개의 뉴클레오티드)를 Whitehead(Whitehead Institute for Biomedical Research), IDT siRNA Design(Integrated DNA Technologies), BLOCK-iT RNAi Designer(Invitrogen), siDESIGN Center(Dharmacon), 및 BIOPREDSi(<http://www.biopredsi.org/start.html>)로부터 이용가능한 Novartis Research Foundation의 부분인 Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research)에서 siRNA를 포함하는 몇몇 컴퓨터 프로그램을 사용하여 설계하였다. 이 프로그램으로부터 상부에 스코어링 된 siRNA의 서열을 인간과 래트 사이의 서열 동일성뿐만 아니라 알고리즘을 기반으로 비교하였고 선택하였다(표 1 참조). 후보 서열을 시험관내 녹다운 분석에 의해 타당성을 검사하였다.

[0599] 핵산 분자(예를 들어, 21-량체 siRNA) 서열을 선택하기 위해 서열 변수를 고려하였다. 예시적인 변수는 하기를 포함한다:

[0600] 1) 열동역학적 안정성(RISC는 덜 안정한 5' 말단을 가지는 가닥에 호의적이다)

[0601] 2) 30-52% GC 함량

[0602] 3) 위치적 뉴클레오티드 선호도:

[0603] (C/G)NNNNNNN(A/U)10NNNNNNN(A/U), 여기서 N은 임의의 뉴클레오티드이다

[0604] 4) 추정상의 번역자극적 모티브 결여

[0605] 5) 2-뉴클레오티드 3' 돌출부

[0606] 6) 전사 내 siRNA의 위치(바람직하게는 cDNA 영역 내)

[0607] 7) 서열 특이성(BLAST를 사용함으로써 확인)

[0608] 8) SNP 데이터베이스를 확인하는 것에 의한 단일 뉴클레오티드 내 변형

[0609] ≤ 25 뉴클레오티드를 가지는 siRNA 서열을 앞서 언급한 방법을 기준으로 설계하였다. 대응하는 다이스 기질 siRNA(예를 들어, ≥ 26 뉴클레오티드)를 더 작은 서열을 기반으로 설계하였고, 센스 가닥의 3'-말단에 대해 4개의 염기 및 안티센스 가닥의 5'-말단에 대해 6개의 염기를 첨가함으로써 ≤ 25개의 뉴클레오티드의 표적 자리를 연장한다. 일반적으로 만들어진 다이스 기질은 비대칭적 두 가닥 말단 및 3'-돌출부 분자를 가지는 25개의 염기 센스 가닥, 27개의 염기 안티센스 가닥을 가진다. 염기 변형(염기 서열)이 없고, 변형이 있는(실험적 서열) 센스 및 안티센스 가닥의 서열을 표 1에 제공한다.

[0610] 실시예 2

[0611] 인간 및 래트 hsp47 유전자 둘 다에 대한 다양한 siNA 분자의 효능을 위한 스크리닝을 위해서, 다양한 리포터 세포주를 293, HT1080, 인간 HSC주 hTERT, 또는 NRK 세포주에 인간 hsp47 cDNA-녹색 형광 단백질(GFP) 또는 래트 GP46 cDNA-GFP 구성체의 렌티-바이러스 유발에 의해 확립하였다. 이 세포주는 GFP에 대해 siRNA에 의해 추가로 평가하였다. 남은 형광 신호를 측정하였고, 스크램블된 siRNA(Ambion)로 정규화하였고, 후속하여 세포 생존율로 정규화하였다. 결과는 GFP에 대한 siRNA가 상이한 세포주에서 상이한 정도로 형광성을 녹다운 시킨다는 것을 나타내었다(도 1). 293_HSP47-GFP 및 293_GP46-GFP 세포주를 형광 녹다운에 대해 트랜스펙션 및 민감성에 대한 그것들의 용이성에 기인하여 siHsp47 스크리닝에 대해 선택하였다.

[0612] siRNA 트랜스펙션:

[0613] 세포를 역트랜스펙션 방식으로 Lipofectamine RNAiMAX(Invitrogen)를 사용하여 96-웰(well) 조직 배양물 플레이트 중에서 GFP에 대해 siNA의 웰 당 1.5 pmol로 트랜스펙션하였다. 세포를 웰 당 6,000 세포로 씨딩하였고, siNA 복합체와 혼합하였다. Synergy 2 Multi-Mode Microplate Reader(BioTek) 상에서 72시간 인큐베이션 후 형광성 관독을 하였다.

[0614] 세포 생존율 분석:

[0615] siNA가 있거나 없는 처리한 세포를 매뉴얼(Promega)에 따라서 CellTiter-Glo 발광 세포 생존 분석 키트

(Luminescent Cell Viability Assay Kit)를 사용하여 72시간 인큐베이션 후 생존도를 측정하였다. 스क्र램블된 (scrambled) siNA 분자로 처리한 샘플에 대한 판독을 정규화하였다.

[0616] **실시예 3**

[0617] 리포터 세포주에서 hsp47 발현 상의 siHsp47의 억제 효율 평가

[0618] hsp47에 대한 siNA를 리포터 GFP로부터의 형광 신호 변화를 평가함으로써 293_HSP47-GFP 및 293_GP46-GFP 세포주 내 그것들의 억제 효율에 대해 평가하였다. 실험을 실시예 2에서 설명한 바와 같이 수행하였다. 형광 신호를 대조군으로 작용하는 스क्र램블된 siRNA(Ambion)로 처리한 세포로부터의 형광 신호에 대해 정규화하였다. 그러나, GP46 mRNA에 대한 siNA(문헌 [2008 Sato et al 논문]에서 공개된 바와 같음)는 단지 293_GP46-GFP 세포주에서 효과적이었다. 결과를 도 2 a-b에서 나타낸다.

[0619] hsp47 및 gp46에 대해 siRNA로 처리한 293_HSP47-GFP 및 293_GP46-GFP 세포주를 실시예 2에서 설명한 방법을 사용하여 생존률을 평가하였다. 세포 생존률을 스क्र램블된 siRNA(Ambion)로 처리한 세포로 정규화하였다. 결과는 세포 생존률이 siNA 분자로 처리에 의해 유의하게 영향받지 않는다는 것을 나타낸다. 그러나 상이한 hsp47 siNA 분자로 처리한 293_HSP47-GFP 세포주의 세포 생존률은 사용한 siNA 분자에 의존하여 다른 반면, 293_GP46-GFP 세포주의 생존률은 유사하였다. 293_HSP47-GFP 세포에 대한 생존률은 나머지보다 siHsp47-6 및 Hsp47-7 처리된 세포에 대해 더 낮았다. 결과를 도 2c-d에서 나타낸다.

[0620] **실시예 4**

[0621] TaqMan(등록상표) qPCR에 의한 hsp47 mRNA 상의 siHsp47 억제 효과의 평가

[0622] 실시예 3에서, 리포터 세포주 내 siHsp47의 녹다운 효율을 형광 신호의 변화에 의해 평가하였다. mRNA 수준에서 결과를 입증하기 위하여, 내인성 hsp47을 표적화하는 siRNA를 실시예 2에서 설명한 역트랜스펙션 방식으로 Lipofectamine RNAiMAX(Invitrogen)을 사용하여 인간 HSC 세포주 hTERT의 세포에 트랜스펙션하였다.

[0623] hsp47 mRNA 수준을 다양한 시험 siHsp47 siNA 분자의 녹다운 효율에 대해 평가하였다. 간략하게, mRNA를 RNeasy 미니 키트(Qiagen)를 사용하여 트랜스펙션 72 시간 후 hTERT 세포로부터 분리하였다. hsp47 mRNA의 수준을 TaqMan(등록상표) 프로브를 사용하여 정량적 PCR로 커플링한 역전사에 의해 결정하였다. 간략하게, cDNA 합성을 제조업자의 설명서에 따라서 고용량 cDNA 역전사 키트(ABI)를 사용하여 수행하였고 TaqMan 유전자 발현 분석(ABI, hsp47 분석 ID Hs01060395_g1)을 받게 하였다. hsp47 mRNA의 수준을 제조업자의 설명서(ABI)에 따라서 GAPDH mRNA 의 수준에 대해 정규화하였다. 결과는 siHsp47-C이 모든 hsp47 siRNAs 중에서 가장 효과적이며, siHsp47-2 및 siHsp47-2d는 그 다음으로 효과적이었다는 것을 나타낸다. siHsp47 1과 siHsp47-2 또는 siHsp47-1과 siHsp47-2d의 조합은 siHsp47-1 단독보다 더 효과적이었다. 결과를 도 3에 나타낸다.

[0624] **실시예 5**

[0625] 단백질 수준에서 siHsp47 녹다운 효과의 입증

[0626] hsp47 mRNA 발현 상의 상이한 Hsp47 siNA 분자(siHsp47)의 억제 효과를 상이한 siHsp47로 트랜스펙션한 hTERT 세포 내 HSP47을 측정함으로써 단백질 수준에서 입증하였다. 상이한 siHsp47을 가지는 hTERT 세포의 트랜스펙션을 실시예 2에서 설명한 바와 같이 수행하였다. 트랜스펙션한 hTERT 세포를 용해하였고, 세포 용해물을 원심분리에 의해 정제하였다. 정제한 세포 용해물 내 단백질을 SDS 폴리아크릴아미드 전기영동법에 의해 분해하였다. 세포 용해물 내 hsp47 단백질 수준을 1차 항체로서 항-HSP47 항체(Assay Designs), 2차 항체로서 HRP로 컨쥬게이트된 염소 항-마우스 IgG(Millipore)를 사용하여 결정하였고, 후속하여 Supersignal West Pico 화학발광 키트(Pierce)에 의해 검출하였다. 항-액틴 항체(Anti-actin antibody: Abcam)을 단백질 장입 대조군으로 사용하였다. 결과는 siHsp47-C, siHsp47-2d를 단독으로 또는 siHsp47-2d와 함께 siHsp47-1의 조합으로 처리한 세포 내에서 hsp47 단백질 수준의 상당한 감소를 나타내었다.

[0627] **실시예 6**

[0628] hsp47 siRNA에 의한 콜라겐 I 발현의 하향조절

[0629] 콜라겐 I 발현 수준 상에서 siHsp47의 효과를 결정하기 위해서, hsp47에 대해 상이한 siRNA로 처리한 hTERT 세포 내 콜라겐 I mRNA 수준을 측정하였다. 간략하게, hTERT 세포를 실시예 2에서 설명한 바와 같은 상이한 siHsp47로 트랜스펙션하였다. 세포를 72시간 후 용해하였고, mRNA를 매뉴얼(Qiagen)에 따라서 RNeasy 미니 키트를 사용하여 분리하였다. 콜라겐 I mRNA의 수준을 TaqMan(등록상표) 프로브를 사용하여 정량적 PCR과 커플링한

역전사에 의해 결정하였다. 간략하게, cDNA 합성을 매뉴얼에 따라서 고용량 cDNA 역전사 키트(ABI)를 사용하여 수행하였고, TaqMan 유전자 발현 분석(ABI, COL1A1 assay ID Hs01076780_g1)을 받게 하였다. 콜라겐 I mRNA의 수준을 제조업자의 설명서(ABI)에 따라서 GAPDH mRNA의 수준에 대해 정규화하였다. 신호를 스크램블된 siRNA로 트랜스펙션한 세포로부터 얻은 신호에 대해 정규화하였다. 결과는 콜라겐 I mRNA 수준이 후보 siHsp47-2, siHsp47-2d 및 그것들과 siHsp47-1의 조합의 일부로 처리한 세포에서 상당히 감소되었음을 나타내며, 도 4에서 제시한다.

[0630] 실시예 7

[0631] hsp47 siRNA 처리된 hTERT 세포의 면역형광 염색

[0632] 2개의 섬유증 마커 발현을 시각화하기 위하여, hTERT 세포 내에서 콜라겐 I 및 알파-平滑근 액틴(SMA)을 siHsp47과 함께 또는 siHsp47 없이 트랜스펙션하였고, 세포를 토끼 항-콜라겐 I 항체(Abcam) 및 마우스 항-알파-SMA 항체(Sigma)로 염색하였다. Alexa Fluor 594 염소 항-마우스 IgG 및 Alexa Fluor 488 염소 항-토끼 IgG(Invitrogen(분자 프로브))를 제2 항체로 사용하여 콜라겐 I(녹색) 및 알파-SMA(적색)를 시각화하였다. Hoescht를 핵을 시각화하기 위해 사용하였다(파랑). 결과는 일부 표적 유전자의 siRNA 녹다운과 콜라겐/SMA 발현 사이의 상관관계를 나타낸다.

[0633] 실시예 8

[0634] 간 섬유증의 동물 모델에서 siHSP47의 생체내 시험

[0635] 래트 간 경변증 치료를 위한 siRNA

[0636] HSP47 (siHSP47C)에 대한 siRNA 듀플렉스 서열을 이하에 열거한다.

[0637] 센스(5'→3') ggacaggccucuaacuaTT

[0638] 안티센스(5'→3') uaguuguagaggccuguccTT

[0639] 10 mg/ml siRNA 저장액을 뉴클레아제가 없는 물에 용해함으로써 제조하였다(Ambion). 간경변 래트의 처치에 대해, 콜라겐을 생성하는 활성화된 간 정상 세포를 표적화하기 위하여 siRNA를 Sato et al(Sato Y. et al. Nature Biotechnology 2008. Vol.26, p431)에 의해 설명되는 바와 같은 비타민 A-커플링된 리포솜과 함께 조제하였다. 비타민 A(VA)-리포솜-siRNA 조제물은 5% 글루코스 용액 중에서 0.33 $\mu\text{mol/ml}$ 의 VA, 0.33 $\mu\text{mol/ml}$ 의 리포솜(Coatsome EL-01-D, NOF Corporation) 및 0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 의 siRNA으로 이루어진다.

[0640] 간 경변증 동물 모델은 Sato 등(Sato Y. et al. Nature Biotechnology 2008. Vol.26, p431)에 의해 보고되었다. 4주령 수컷 SD 래트는 인산염-완충 식염수(PBS) 중에서 0.5% 다이메틸나이트로소아민(DMN)(일본에 소재한 Wako Chemicals)에 의해 간 경변증이 유발되었다. 체중 당 2 ml/kg의 용량을 제0, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 21, 23, 25, 28, 30, 32, 34, 36, 38 및 40일에 주마다 연속 3일 동안 복강내로 투여하였다.

[0641] siRNA 처리: siRNA 처리를 제32일로부터 5회 정맥 주사로 수행하였다. 상세하게는, 래트를 제32, 34, 36, 38 및 40일에 siRNA로 처리하였다. 다음으로, 래트를 제42일 또는 제43일에 희생시켰다. 3가지 다른 siRNA 용량(kg 체중 당 1.5mg siRNA, kg 체중 당 2.25mg siRNA, kg 체중 당 3.0mg siRNA)을 시험하였다. 시험군의 세부사항 및 각 그룹의 동물 수는 다음과 같다:

[0642] 1) 간 경변증을 DMN 주사에 의해 유발한 다음, 5% 글루코스를 siRNA 대신 주사하였다(n=10)

[0643] 2) VA-Lip-siHSP47C 1.5 mg/kg(n=10)

[0644] 3) VA-Lip-siHSP47C 2.25 mg/kg(n=10)

[0645] 4) VA-Lip-siHSP47C 3.0 mg/kg(n=10)

[0646] 5) Sham(PBS를 DMN 대신 주사하였다. 5%글루코스를 siRNA 대신 주사하였다)(n=6)

[0647] 6) 미처리 대조군(무결합)(n=6)

[0648] VA-Lip는 비타민 A-리포솜 복합체를 말한다.

[0649] 치료적 효능의 평가: 제43일에, "병에 걸린 래트" 그룹에서 10마리 중 2마리의 동물 및 "VA-Lip-siHSP47C siRNA 1.5 mg/kg"에서 10마리 중 1마리가 간 경변증의 진행 때문에 죽었다. 나머지 동물들은 생존하였다. 래트를 희생

시킨 후, 간 조직을 10% 포르말린 중에서 고정시켰다. 다음으로, 각 간의 좌엽(left lobe)을 조직분석을 위해 파라핀에 끼워넣었다. 조직 슬라이드를 시리우스 레드(Sirius red), 및 헤마톡시린(hematoxylin) 및 에오신(HE)으로 염색하였다. 시리우스 레드 염색을 사용하여 콜라겐-침착물을 시각화하였고 간 경변증 수준을 결정하였다. 대조염색(counter-staining)으로 핵 및 세포질에 대해 HE 염색을 하였다. 각 슬라이드를 현미경(BZ-8000, 일본에 소재한 Keyence Corp.) 하에서 관찰하였고 슬라이드 당 시리우스 레드-염색된 영역의 백분율을 현미경에 부착된 이미지 분석 소프트웨어에 의해 결정하였다. 이미지 분석을 위해 각 간마다 적어도 4개의 슬라이드를 제조하였고, 각 슬라이드(간 슬라이드)의 전체 영역을 카메라에 의해 캡처하고 분석하였다. 통계 분석을 스튜던트 t-검정(Student's t-test)에 의해 수행하였다.

[0650] 결과: 도 5는 섬유증 영역을 나타낸다. "병에 걸린 래트" 내 섬유증 영역은 "sham" 또는 "미처리 대조군" 그룹에서보다 더 높았다. 따라서, DMN 처리는 간에서 콜라겐 증착을 유발하였는데, 이는 간 섬유증의 전형적 관찰이었다. 그러나, 섬유증 영역은 "병에 걸린" 그룹과 비교하여, siRNA 표적화 hsp47 유전자의 치료에 의해 상당히 감소되었다(도 5). 이 결과는 본 명세서에서 개시된 siRNA가 실제 병에서 치료 효과를 가진다는 것을 나타낸다.

[0651] 추가적인 siRNA 화합물을 간 섬유증 동물 모델에서 시험하였고, 간의 섬유화 영역을 감소시킨 것을 나타내었다.

[0652] 실시예 9

[0653] HSP47/SERPINH1에 대한 활성 이중 가닥 RNA 화합물에 대한 서열의 발생 및 표 A-18, A-19, 및 B-E에서 나타낸 siRNA의 생성

[0654] 등록상표인 알고리즘 및 표적 유전자의 알려진 서열을 사용하여, 다수의 잠재적 siRNA 서열을 만들었다. 이 방법을 사용하여 만든 서열은 대응하는 mRNA 서열에 상보적이다.

[0655] 듀플렉스는 상보적 단일 가닥 올리고뉴클레오타이드를 푸는 것에 의해 만들어진다. 청정공기후드(laminar flow hood)에서, 단일 가닥 뉴클레오타이드의 ~500 μM 저장액을 WFI(주사용 물(water for injection), Norbrook) 중에서 희석함으로써 제조하였다. 실제 ssRNA 농도를 WFI를 사용하여 각각 500 μM ssRNA 1:200을 희석하고, Nano Drop을 사용하여 OD를 측정함으로써 결정한다. 본 방법을 3회 반복하고, 평균 농도를 계산한다. 다음으로 저장액을 250 μM의 최종 농도로 희석하였다. 85°C로 가열함으로써 상보적 단일 가닥을 풀고, 적어도 45분에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 완전한 풀림을 위해 20% 폴리아크릴아미드 겔 및 염색에서 5 μl를 시험함으로써 듀플렉스를 시험하였다. 샘플을 80°C에서 저장하였다.

[0656] 표 A-18, A-19 및 B-E는 HSP47/SERPINH1에 대한 siRNA를 제공한다. 각 유전자에 대해 19-량체 siRNA 서열을 별개의 목록이 있으며, 이는 인간 유전자 발현을 표적화하기 위한 최고의 서열로서 등록상표인 알고리즘으로 그것의 스코어를 기준으로 우선적으로 처리된다.

[0657] 다음의 약어는 본 명세서에서 표 A-18, A-19 및 B-E에서 사용된다. "다른 스펙 또는 Sp."는 다른 동물에 의한 교차 중 확인을 말한다: D-개, Rt-래트, Rb-토끼, Rh-붉은털원숭이, P-돼지, M-마우스; ORF: 오픈리딩 프레임. 19-량체, 및 18+1-량체는 각각 길이가 19 및 18+1의 올리고머(안티센스의 위치 1에서 U, 센스 가닥의 위치 19에서 A) 리보핵산을 말한다.

[0658] 표적 유전자에 대한 siRNA 화합물의 시험관내 시험

[0659] 인간 및 래트 센스 가닥 유전자와 관련된 siRNA 올리고에 대한 낮은-처리율-스크린(Low- Throughput- Screen: LTS).

[0660] 세포주: 인간 전립선 선암종 PC3 세포(ATCC, Cat# CRL-1435)를 10% FBS 및 2mM L-글루타민으로 보충한 RPMI 배지 중에서 성장시켰고, 인간 상피 자궁경부암 HeLa 세포(ATCC, Cat#CCL-2)를 10% FBS, 2mM L-글루타민으로 보충한 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium: DMEM) 중에서 유지하였다. 세포를 5% CO2 중에서 37°C에서 유지하였다.

[0661] SERPINH1 유전자를 내인성으로 발현시키는 약 2×10^5 개의 인간 PC-3 세포를 24시간 후 30-50% 컨플루언스(confluence)에 도달하기 위해서 1.5mL 성장 배지에 접종하였다. 세포를 Lipofectamine(상표명)2000 시약으로 트랜스펙션 세포 당 0.01-5 nM의 최종 농도로 트랜스펙션하였다. 세포를 48시간 동안 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 5% CO2에서 인큐베이션하였다. siRNA 트랜스펙션 세포를 수확하였고, EZ-RNA 키트를 사용하여 RNA를 분리하였다[Biological Industries (#20-410-100)].

- [0662] 역 전사를 다음과 같이 수행하였다: cDNA의 합성을 수행하였고, 인간SERPINH1 mRNA 수준을 실시간 qPCR로 결정하였고, 각 샘플에 대해 사이클로필린 A(CYNA, PPIA) mRNA의 수준을 정규화하였다. siRNA-처리 샘플 대 비-트랜스펙션 대조군 샘플 내 SERPINH1 mRNA 양의 비를 기준으로 siRNA 활성을 결정하였다.
- [0663] 대부분의 활성 서열을 추가 분석으로부터 선택하였다. 표 A-18로부터 siRNA 화합물 SERPINH1_2, SERPINH1_6, SERPINH1_13, SERPINH1_45 SERPINH1_45a,, SERPINH1_51, SERPINH1_51a, SERPINH1_52 and SERPINH1_86를 바람직한 화합물로 선택하였다. 표 A-19로부터 siRNA 화합물 SERPINH1_4, SERPINH1_12, SERPINH1_18, SERPINH1_30, SERPINH1_58 및 SERPINH1_88을 바람직한 화합물로 선택하였다.
- [0664] 다른 바람직한 화합물은 SERPINH1_50, SERPINH1_67, SERPINH1_73, SERPINH1_74를 포함한다.
- [0665] LTS에 선택된 SERPINH1 siRNA 올리고스에 대한 IC50 값
- [0666] 30-50% 컨플루언스에 도달하기 위하여 SERPINH1 유전자를 내인성으로 발현시키는 약 2×10^5 개 인간 PC-3 또는 0.9×10^5 래트 REF52 세포를 1.5 mL 성장 배지 중에 접종하였다. Lipofectamine(상표명)2000 시약과 함께 SERPINH1 이중 가닥 RNA 화합물(i.e. SERPINH1_2, 4, 6, 12, 13, 18, 45, 51, 58, 88)으로 세포를 트랜스펙션하여 0.0029-100 nM 범위의 최종 트랜스펙션 농도에 도달하였다. 음성 대조군으로서 세포를 Lipofectamine(상표명)2000 시약 또는 합성의 무작위-서열, 비표적화 siRNA로 20-100 nM의 최종 농도에서 처리한다. Cy3-표지 siRNA 트랜스펙션된 세포를 트랜스펙션 효율에 대한 양성 대조군으로 사용하였다.
- [0667] 세포를 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 트랜스펙션된 siRNA 세포를 수확하였고, RNA를 EZ-RNA 키트를 사용하여 분리하였다[Biological Industries (#20-410-100)] 역 전사: cDNA의 합성을 수행하고, 인간 SERPINH1 mRNA 수준을 실시간 qPCR에mlgo 결정하였고, 각 샘플에 대해 사이클로필린 A(CYNA, PPIA) mRNA 수준을 정규화하였다.
- [0668] 다양한 최종 siRNA 농도로 얻은 활성 결과를 사용하여 용량-반응 곡선을 구성함으로써 시험한 RNAi 활성의 IC50 값을 결정하였다. 용량 반응 곡선을 잔여 SERPINH1 mRNA의 상대적 양 대 트랜스펙션된 siRNA 농도의 로그로 플롯팅함으로써 구성하였다. 측정된 데이터에 대해 최대 S자형 곡선을 적합화함으로써 곡선을 계산한다. S자형 적합화를 위한 방법은 또한 3점 곡선 적합화로 알려져 있다.

$$Y = Bot + \frac{100 - Bot}{1 + 10^{(LogIC50 - X) \times HillSlope}}$$

- [0669]
- [0670] 상기 식에서 Y는 잔여 SERPINH1 mRNA 반응이며, X는 트랜스펙션된 siRNA 농도의 로그이고, Bot는 바닥 정체기(bottom plateau)에서 Y값이며, LogIC50은 Y가 바닥과 상부 정체기 사이의 중간일 때 X값이고, HillSlope는 곡선의 가파름이다.
- [0671] 특이적 siRNA를 사용하는 유전자 발현 억제%는 내인성 유전자를 발현시키는 세포에서 표적 유전자의 qPCR 분석을 사용하여 결정하였다. 표 A-18, A-19 및 B-E 에 따르는 다른 siRNA 화합물을 시험관내에서 시험하였으며, 이는 이 siRNA 화합물이 유전자 발현을 억제한다는 것을 나타낸다. 활성을 잔여 mRNA%로 나타내며; 따라서, 더 낮은 값은 더 양호한 활성을 반영한다.
- [0672] 혈청 내 siRNA 화합물의 안정성을 시험하기 위하여, 특이적 siRNA 분자를 37°C 에서 24시간 까지 4가지의 상이한 인간 혈청(100% 농도) 중에서 인큐베이션하였다. 샘플을 0.5, 1, 3, 6, 8, 10, 16 및 24 시간에 수집하였다. 표 시로서 이동 패턴을 폴리아크릴아미드 겔 전기영동법(PAGE)에 의해 각 수집 시간에 결정하였다.
- [0673] 표 3은 표 A-18 및-19로부터 선택된 비변형된 이중 가닥 핵산 화합물(비변형된 센스 및 안티센스 가닥, dTdT 3' 말단의 돌출부)에 대한 인간 세포주에서 IC50을 나타낸다(또는 IC50은 계산되지 않는다).

표 3

siRNA	첫번째 위치에서 암터센스	구조	IC50	0.1nM	0.5nM	5nM
SERPINH1_6_S709	U	A2	0.019			
SERPINH1_12_S709	A	A1	0.065			
SERPINH1_23_S709	U	A2	0.377			
SERPINH1_54_S709	A	A1	0.522			
SERPINH1_37_S709	U	A2	0.11			
SERPINH1_73_S709	A	A1	0.189			
SERPINH1_24_S709	U	A2	0.271			
SERPINH1_55_S709	A	A1	0.268			
SERPINH1_60_S709	U	A2	0.163			
SERPINH1_88_S709	A	A1	0.135			
SERPINH1_11_S709	U	A2	0.079			
SERPINH1_30_S709	A	A1	0.093			
SERPINH1_25_S709	U	A2	0.229			
SERPINH1_56_S709	A	A1	0.469			
SERPINH1_5_S709	U	A2	0.178			
SERPINH1_81_S709	G	A1	1.404			
SERPINH1_52_S709	U	A2	0.06			
SERPINH1_58_S709	A	A1	0.304			
SERPINH1_2_S709	U	A2	0.008			
SERPINH1_4_S709	A	A1	0.006			
SERPINH1_43_S709	U	A2	1.403			
SERPINH1_67_S709	A	A1	2.39			
SERPINH1_16_S709	U	A2		134	95	16
SERPINH1_46_S709	A	A1		112	84	28
SERPINH1_8_S709	U	A2		103	90	39
SERPINH1_85_S709	C	A1		166	109	59
SERPINH1_45_S709	U	A2	0.029			
SERPINH1_45a_S1354	A	A2	0.051			

[0674]

[0675]

siRNA 녹다운 활성:

[0676]

SERPINH1 유전자를 내인성으로 발현시키는 약 2×10^5 개의 인간 PC-3 세포를 6개의 웰 플레이트에서 웰마다 씨딩하였고, 약 14시간 동안 30-70% 컨플루언시로 약 24시간 동안 성장시켰다. 세포를 Lipofectamine(상표명)2000 시약(Invitrogen)을 사용하여 상이한 농도에서 시험한 siRNA로 트랜스펙션하였다. 세포를 48시간 또는 72시간 동안 5% CO₂ 인큐베이터 내 37℃에서 인큐베이션하였다. 트랜스펙션 후 48-72시간에 세포를 수확하였고, 세포 RNA를 추출하였다. Cy3-표지된 siRNA 듀플렉스를 트랜스펙션 효율에 대해 양성 대조군으로 사용하였다. Lipofectamine(상표명)2000 시약으로 처리한 Mock 세포를 "활성 샘플이 아닌 대조군"(음성 대조군)으로 정의하였고, 세포를 "대조군 활성 샘플"(양성 대조군)으로 정의한 5nM의 최종 농도에서 알려진 활성 siRNA(HSP47-C)로 처리하였다. Z' 및 대조군 폴드{폴드=(음성)/평균(양성)}는 분석 효율을 설명하기 위한 의미이다.

[0677]

시험함 각 siRNA에 의한 표적 유전자 발현의 억제%를 세포로부터 표적 mRNA의 qPCR 분석에 의해 결정하였다. 세포로부터의 cDNA를 합성하고, 실시간 qPCR에 의해 표적 유전자 mRNA 수준을 결정함으로써 역전사를 수행하였다. 측정된 세포 mRNA 수준을 각 샘플에 대한 사이클로필린 A(CYNA, PPIA) mRNA의 수준에 대해 정규화하였다. siRNA 활성을 표적 유전자 mRNA 양 siRNA-처리 샘플 대 비트랜스펙션된 대조군 샘플의 비를 기준으로 결정하였다. Z' 및 대조군 폴드{폴드 = 평균(음성)/평균(양성)}은 분석 효율을 설명하기 위한 평균이다.

[0678]

qPCR 결과는 QC 표준을 통과한 것이며, 즉, 표준 곡선 기울기 값은 간격 [-4, -3], R² >0.99으로 있으며, 프라이머 다이머는 없다. QC 조건을 통과하지 않은 결과를 분석으로부터 실격시켰다.

- [0679] 다양한 최종 siRNA 농도로 얻은 활성 결과를 사용하여 용량 반응 곡선을 구성함으로써 시험한 RNAi 활성의 IC50 값을 결정하였다. 용량 반응 곡선을 잔여 SERPINH1 mRNA의 상대적 양 대 트랜스펙션된 siRNA 농도의 로그를 플롯팅함으로써 구성하였다.
- [0680] 이중 가닥 RNA 분자의 표적 상(On-target) 및 표적을 벗어난(off-target) 시험
- [0681] psiCHECK 시스템은 그것의 표적 서열 발현 수준의 변화를 모니터링함으로써 가이드 가닥(GS)(안티센스) 및 패신저 가닥(PS)(센스 가닥)이 표적화된(표적 상) 및 표적을 벗어난 효과를 유발하는 평가를 가능하게 한다. 각 시험 분자 및 GS 및 PS 가닥의 표적 활성 및 잠재적인 표적을 벗어난 활성의 평가를 위해 4개의 psiCHECK(상표명)-2-기반(Promega) 구성체를 제조하였다. 각 구성체에서, 전체 표적 또는 씨드-표적 서열의 1 복제 또는 3 복제를 3'-UTR 영역 내 레닐라 루시페라제(Renilla luciferase) 번역 정지 코돈의 하류에 위치된 다중 클로닝 자리에 클로닝하였다.
- [0682] 결과 벡터를 다음과 같이 칭하였다:
- [0683] 전체 표적 서열(시험 분자의 GS의 전체 19-염기 서열에 완전히 상보적인 뉴클레오티드 서열)을 함유하는 1-GS-CM(가이드 가닥, 완전-매치) 벡터;
- [0684] 전체 표적 서열(시험 분자의 PS의 전체 19-염기 서열에 완전히 상보적인 뉴클레오티드 서열)을 함유하는 2-PS-CM(패신저 가닥, 완전-매치) 벡터;
- [0685] 씨드 영역 표적 서열(시험 분자 GS의 뉴클레오티드 1-8에 상보적인 서열)의 1복제 또는 3복제를 함유하는 3-GS-SM(가이드 가닥, 씨드-매치) 벡터;
- [0686] 씨드 영역 표적 서열(시험 분자 PS의 뉴클레오티드 1-8에 상보적인 서열)의 1복제를 함유하는 4-PS-SM(패신저 가닥, 씨드-매치) 벡터.
- [0687] 명명법:
- [0688] 가이드 가닥: 상보적 RNA 서열의 RISC 복합체 및 가이드 절단/침묵에 유입하는 siRNA의 가닥
- [0689] 씨드 서열: 가이드 가닥의 5'말단으로부터 뉴클레오티드 2-8.
- [0690] cm(완전 매치): siRNA의 가이드 가닥에 완전히 상보적인 DNA 단편. 이 DNA 단편은 리포터 유전자의 3'UTR에서 클로닝되고 직선 앞쪽의 RNA 침묵에 대한 표적으로 작용한다.
- [0691] sm(씨드 매치): siRNA의 가이드 가닥 ns 2-8에 완전히 상보적인 뉴클레오티드 ns 12-18을 가지는 19-량체 DNA 단편. 이 DNA 단편은 리포터 유전자의 3'UTR에서 클로닝되고 "표적을 벗어난" 침묵에 대한 표적으로 작용한다.
- [0692] X1: 리포터 유전자의 3'UTR에서 클로닝된 cm 또는 sm의 단일 복제.
- [0693] X3 다른 것으로부터 4개의 뉴클레오티드 중 하나로 분리된 리포터 유전자의 3'UTR에서 클로닝된 cm 또는 sm의 3개 복제.

표 4

psiCHECK 클로닝 표적의 비제한적 예

명명	설명	구조
S2a_cm_X1 클론명	SERPINH1_2, 안티센스 완전 매치 = SERPINH1_2 안티센스 가닥에 완전히 상보적, 단일 복제.	CTCGAGGAGACACATGGGTGCTATAGCGGCC GC 서열 번호:2724 XhoI SERPINH1_2 센스 가닥 NotI
S2acmS_X1	센스 가닥 = 가닥 XhoI 및 NotI 절착성 발단을 가지는 벡터 내에서 발현되는 S2a_cm_X1 클론의 가닥.	5'-TCGAGGAGACACATGGGTGCTATAGC 서열 번호:2725
S2acmA_X1	XhoI 및 NotI 절착성 발단을 가지는 S2a_cm_X1 클론의 상보적(안티센스) 가닥.	5'-GGCCGCTATAGCAGCCATGTGTCTCC 서열 번호:2726
S2a_sm_X1 클론명	SERPINH1_2, 안티센스 씨드 매치, 단일 복제, 뉴클레오타이드 12-18은 SERPINH1_2 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 2-8에 상보적이다.	CTCGAGTCTCAAACGTTGTGCTATCGCGGCC GC SEQ_ID_NO:2727 AS(3'-CTCTGTGTACCCACGATAT) 서열 번호:2728 씨드
S2s_cm_X1 클론명	SERPINH1_2, 센스 완전 매치 = SERPINH1_2 센스 가닥 = 안티센스 가닥에 완전히 상보적, 단일 복제.	CTCGAGTATAGCAGCCATGTGTCTCGCGGCC GC 서열 번호:2729 XhoI SERPINH1_2 안티센스 가닥 NotI
S2s_sm_X1 클론명	SERPINH1_2, 센스 씨드 매치, 단일 복제, 뉴클레오타이드 12- 18은 SERPINH1_2 센스 가닥의 뉴클레오타이드 2-8에 상보적이다.	CTCGAGGCGATACAACTGTGTCTAGCGGCC GC 서열 번호:2730 S(3'-ATATCGTGGGTACACAGAG) SEQ_ID_NO:2731 씨드
S2a_sm_X3 클론명	SERPINH1_2, 안티센스 씨드 매치, 삼중 복제	CTCGAGTCTCAAACGTTGTGCTATCttccTCTCA AACGTTGTGCTATCttccTCTCAAACGTTGTGCT ATCGCGGCCGC 서열 번호:2732 (ttcc - 스페이서)
S2s_sm_X3 클론명	SERPINH1_2, 센스 씨드 매치, 삼중 복제	CTCGAGGCGATACAACTGTGTCTAttecGCGA TACAACTGTGTCTAttecGCGATACAACTGT GTCTAGCGGCCGC 서열 번호:2733 (ttcc - 스페이서)

[0694]

[0695]

표적 서열을 제한 효소 자리에 양립가능한 XhoI 및 NotI를 사용하여 클로닝하였다. 플림 혼합물을 단단하게 밀
폐된 0.5 ml 에펜도르프 튜브(Eppendorf tube)를 사용하여 클로닝하였고, 85℃로 수욕을 가열하였고, 끓는물 욕
에 담그고, 최종적으로 실온으로 점진적으로 냉각시켰다.

[0696]

결찰: 플림 방법에 의해 생성한 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드를 결찰시켜 선형화하고(XhoI 및 NotI에 의함)
psiCHECK(상표명)-2, 표준 기법을 사용하여 세포에 트랜스펙션하였다. 양성 콜로니를 확인하였고 삽입 서열의
확인을 위해 시퀀싱하였다. 표 5는 삽입된 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

표 5

siRNA	클론 전체 명칭	서열 번호:	올리고뉴클레오타이드 서열 (5'>3')
SERPIN H1_11	S11s_cm_X1	2734	GGCCGCCGGACAGGCCTCTACAACAC
		2735	TCGAGTGTTGTAGAGGCCTGTCCGGC
	S11a_cm_X1	2736	GGCCGCTGTTGTAGAGGCCTGTCCGC
		2737	TCGAGCGGACAGGCCTCTACAACAGC
	S11s_sm_X1	2738	GGCCGCAGGACAGGAAGAGCACCACC
		2739	TCGAGGTGGTGCTCTTCCTGTCCTGC
	S11a_sm_X1	2740	GGCCGCGGTTGTAGCTTAAGGGAATC
		2741	TCGAGATTCCCTTAAGCTACAACCGC
	S11s_sm_X3	2742	GGCCGCAGGACAGGAAGAGCACCACGGAAAGGACAG GAAGAGCACCACGGAAAGGACAGGAAGAGCACCACC
		2743	TCGAGGTGGTGCTCTTCCTGTCCTTTCCGTGGTGCTCT TCCTGTCCTTTCCGTGGTGCTCTTCCTGTCCTGC
SERPIN	S30s_cm_X1	2744	GGCCGCGGTTGTAGCTTAAGGGAATGGAAGGTTGTAG CTTAAGGGAATGGAAGGTTGTAGCTTAAGGGAATC
		2745	TCGAGATTCCCTTAAGCTACAACCTTCCATTCCCTTAA GCTACAACCTTCCATTCCCTTAAGCTACAACCGC
SERPIN	S30s_cm_X1	2746	GGCCGCCGGACAGGCCTCTACAACCTC

[0697]

H1_30	S30a_cm_X1	2747	TCGAGAGTTGTAGAGGCCTGTCCGGC
		2748	GGCCGCAGTTGTAGAGGCCTGTCCGC
		2749	TCGAGCGGACAGGCCTCTACAACTGC
SERPIN H1_2	S2s_cm_X1	2750	GGCCGCGAGACACATGGGTGCTATAC
		2751	TCGAGTATAGCACCCATGTGTCTCGC
	S2a_cm_X1	2752	GGCCGCTATAGCACCCATGTGTCTCC
		2753	TCGAGGAGACACATGGGTGCTATAGC
	S2s_sm_X1	2754	GGCCGCTAGACACAGTTTGTATCGCC
		2755	TCGAGGCGATACAAACTGTGTCTAGC
	S2a_sm_X1	2756	GGCCGCGATAGCACAAACGTTTGAGAC
		2757	TCGAGTCTCAAACGTTGTGCTATCGC
	S2s_sm_X3	2758	GGCCGCTAGACACAGTTTGTATCGCGGAATAGACACA GTTTGTATCGCGGAATAGACACAGTTTGTATCGCC
		2759	TCGAGGCGATACAAACTGTGTCTATTCCGCGATACAA ACTGTGTCTATTCCGCGATACAAACTGTGTCTAGC
SERPIN H1_4	S4s_cm_X1	2760	GGCCGCGATAGCACAAACGTTTGAGAGGAAGATAGCA CAACGTTTGAGAGGAAGATAGCACAAACGTTTGAGAC
		2761	TCGAGTCTCAAACGTTGTGCTATCTTCTCTCAAACGT TGTGCTATCTTCTCTCAAACGTTGTGCTATCGC
	S4a_cm_X1	2762	GGCCGCGAGACACATGGGTGCTATTCT
		2763	TCGAGAATAGCACCCATGTGTCTCGC
SERPIN H1_6	S6s_cm_X1	2764	GGCCGCAATAGCACCCATGTGTCTCC
		2765	TCGAGGAGACACATGGGTGCTATTGC
	S6a_cm_X1	2766	GGCCGCACAAGATGCGAGACGAGTAC
		2767	TCGAGTACTCGTCTCGCATCTTGTGC
	S6s_sm_X1	2768	GGCCGCTACTCGTCTCGCATCTTGTGC
		2769	TCGAGACAAGATGCGAGACGAGTAGC
	S6a_sm_X1	2770	GGCCGCCCAAGATGATCTAATCTGCC
		2771	TCGAGGCAGATTAGATCATCTTGGGC
	S6s_sm_X3	2772	GGCCGCGACTCGTCGATACTAGGTGC
		2773	TCGAGCACCTAGTATCGACGAGTCGC
	S6a_sm_X3	2774	TCGAGGCAGATTAGATCATCTTGGTTCCGCAGATTAG ATCATCTTGGTTCCGCAGATTAGATCATCTTGGGC
		2775	GGCCGCCCAAGATGATCTAATCTGCGGAACCAAGATG ATCTAATCTGCGGAACCAAGATGATCTAATCTGCC
SERPIN H1_12	S12s_cm_X1	2776	GGCCGCGACTCGTCGATACTAGGTGGGAAGACTCGTC GATACTAGGTGGGAAGACTCGTCGATACTAGGTGC
		2777	TCGAGCACCTAGTATCGACGAGTCTTCCCACCTAGTAT CGACGAGTCTTCCCACCTAGTATCGACGAGTCGC
	S12a_cm_X1	2778	GGCCGCACAAGATGCGAGACGAGTTC
SERPIN H1_45a	S450s_cmX1	2779	TCGAGAACTCGTCTCGCATCTTGTGC
		2780	GGCCGCAACTCGTCTCGCATCTTGTGC
		2781	TCGAGACAAGATGCGAGACGAGTTGC
		2782	GGCCGCACTCCAAGATCAACTTCCTC
		2783	TCGAGAGGAAGTTGATCTTGGAGTGC

[0698]

(SERPINH1_45_S450)	S450a_cmX1	2784	GGCCGCAGGAAGTTGATCTTGGAGTC
		2785	TCGAGACTCCAAGATCAACTTCCTGC
	S450s_smX1	2786	GGCCGCCCTCCAAGCGACCATGAAGC
		2787	TCGAGCTTCATGGTCGCTTGGAGGGC
	S450a_smX1	2788	GGCCGCCGGAAGTTTCGATGTTCTGC
		2789	TCGAGCAGAACATCGAAACTTCCGGC
	S450s_smX3	2790	GGCCGCCCTCCAAGCGACCATGAAGGGAACCTCCAAGCGACCATGAAGGGAACCTCCAAGCGACCATGAAGC
		2791	TCGAGCTTCATGGTCGCTTGGAGGTTCCCTTCATGGTGGCTTGGAGGTTCCCTTCATGGTGGCTTGGAGGTTCCCTTCATGGTGGCTTGGAGGGC
SERPINH1_51	S450a_smX3	2792	GGCCGCCGGAAGTTTCGATGTTCTGGGAACGGAAGTTTCGATGTTCTGGGAACGGAAGTTTCGATGTTCTGC
		2793	TCGAGCAGAACATCGAAACTTCCGTTCCCAGAACATCGAAACTTCCGGC
	S51s_cm_X1	2794	GGCCGCTCCTGAGACACATGGGTGAC
		2795	TCGAGTCACCCATGTGTCTCAGGAGC
	S51a_cm_X1	2796	GGCCGCTCACCCATGTGTCTCAGGAC
		2797	TCGAGTCCTGAGACACATGGGTGAGC
	S51s_sm_X1	2798	GGCCGCGCCTGAGAACACGTGTGTCC
		2799	TCGAGGACACACGTGTTCTCAGGCGC
SERPINH1_86	S51a_sm_X1	2800	GGCCGCGCACCCATTGTGATACTTCC
		2801	TCGAGGAAGTATCACAATGGGTGCGC
	S51s_sm_X3	2802	GGCCGCGCCTGAGAACACGTGTGTGCGGAAGCCTGAGAACACGTGTGTGCGCG
		2803	TCGAGGACACACGTGTTCTCAGGCTTCCGACACACGTGTTCTCAGGCTTCCGACACACGTGTTCTCAGGCTTCCGACACACGTGTTCTCAGGCGC
	S51a_sm_X3	2804	GGCCGCGCACCCATTGTGATACTTCGGAAGCACCCATTGTGATACTTCC
		2805	TCGAGGAAGTATCACAATGGGTGCTTCCGAAGTATCAATGGGTGCTTCCGAAGTATCACAATGGGTGCGC
	S86s_cm_X1	2806	GGCCGCACAGGCCTCTACAACCTACAC
		2807	TCGAGTGTAGTTGTAGAGGCCTGTGC
SERPINH1_86	S86a_cm_X1	2808	GGCCGCTGTAGTTGTAGAGGCCTGTC
		2809	TCGAGACAGGCCTCTACAACCTACAGC
	S86s_sm_X1	2810	GGCCGCACAGGCCTAGCACAAAGCACC
		2811	TCGAGGTGCTTGTGCTAGGCCTGTGC
	S86a_sm_X1	2812	GGCCGCGGTAGTTGGCTCTGAAGTGC
		2813	TCGAGCACTTCAGAGCCAACCTACCGC
	S86s_sm_X3	2814	GGCCGCACAGGCCTAGCACAAAGCACGGAACAGGCC TAGCACAAAGCACGGAACAGGCCTAGCACAAAGCACC
		2815	TCGAGGTGCTTGTGCTAGGCCTGTTTCCGTGCTTGTGTAGGCCTGTTTCCGTGCTTGTGCTAGGCCTGTGC
SERPINH1_86	S86a_sm_X3	2816	GGCCGCGGTAGTTGGCTCTGAAGTGGGAAGGTAGTTGGCTCTGAAGTGGGAAGGTAGTTGGCTCTGAAGTGC
		2817	TCGAGCACTTCAGAGCCAACCTACCTTCCCACTTCAGAGCCAACCTACCGC

[0699]

SERPIN H1_52	S52s_cm_X1	2818	GGCCGCGACAAGATGCGAGACGAGAC
		2819	TCGAGTCTCGTCTCGCATCTTGTGCGC
	S52a_cm_X1	2820	GGCCGCTCTCGTCTCGCATCTTGTCC
		2821	TCGAGGACAAGATGCGAGACGAGAGC
	S52s_sm_X1	2822	GGCCGCTACAAGATTATCTCATCTCC
		2823	TCGAGGAGATGAGATAATCTTGTAGC
	S52a_sm_X1	2824	GGCCGCGCTCGTCTATACTAGGTGAC
		2825	TCGAGTCACCTAGTATAGACGAGCGC
	S52s_sm_X3		GGCCGCTACAAGATTATCTCATCTCGGAATACAAGAT
		2826	TATCTCATCTCGGAATACAAGATTATCTCATCTCC
		2827	TCGAGGAGATGAGATAATCTTGTATTCCGAGATGAGA
SERPIN H1_58	S58s_cm_X1	2830	GGCCGCGACAAGATGCGAGACGAGTC
		2831	TCGAGACTCGTCTCGCATCTTGTGCGC
	S58a_cm_X1	2832	GGCCGCACTCGTCTCGCATCTTGTCC
		2833	TCGAGGACAAGATGCGAGACGAGTGC
SERPIN H1_95	S95s_cm_X1	2834	GGCCGCACTCCAAGATCAACTTCCGC
		2835	TCGAGCGGAAGTTGATCTTGGAGTGC
	S95a_cm_X1	2836	GGCCGCCGGAAGTTGATCTTGGAGTGC
		2837	TCGAGACTCCAAGATCAACTTCCGGC
SERPIN H1_96	S96s_cm_X1	2838	GGCCGCTCCTGAGACACATGGGTGCC
		2839	TCGAGGCACCCATGTGTCTCAGGAGC
	S96a_cm_X1	2840	GGCCGCGCACCCATGTGTCTCAGGAC
		2841	TCGAGTCCTGAGACACATGGGTGCGC
SERPIN H1_97	S97s_cm_X1	2842	GGCCGCACAGGCCTCTACAACACTCTC
		2843	TCGAGAGTAGTTGTAGAGGCCTGTGC
	S97a_cm_X1	2844	GGCCGCAGTAGTTGTAGAGGCCTGTGC
		2845	TCGAGACAGGCCTCTACAACACTCTGC

[0700]

[0701]

상기 설명한 적절한 가닥을 psiCHECK(상표명)-2 (Promega) 벡터에서 리포터 mRNA, 레닐라 루시페라제의 3'UTR 중에서 클로닝하였다. XhoI 및 NotI를 표준 분자 생물학 기법을 사용하여 클로닝 자리로서 사용하였다. 각 가닥을 화학적으로 합성하였고 100℃로 가열함으로써 풀고, 실온으로 냉각시켰다. 표준 분자 생물학 기법을 사용하여 3시간 동안 결찰을 수행하였고, 대장균(E. coli) DH5a 세포로 형질전환하였다. 얻은 콜로니를 적절한 프라이머를 사용하여 콜로니-PCR에 의해 플라스미드 구성체의 존재에 대해 스크리닝하였다. 각 플라스미드(벡터)를 하나의 양성 콜로니로부터 정제하였고, 그것의 서열을 확인하였다.

[0702]

약 1.3×10^6 인간 HeLa 세포를 10cm 접시에 접종하였다. 다음으로 세포를 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 5% CO_2 인큐베이터에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 8ml의 신선한 성장 배지에 의해 접종 1일 후 결과 배지를 대체하였고, 제조 프로토콜에 따라서 Lipofectamine(상표명)2000 시약을 사용하여 각 플레이트를 상기 언급한 플라스미드 중 하나로 트랜스펙션하였고, $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 및 5% CO_2 에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 80 μl 성장 배지 중에서 웰 당 5×10^3 개 세포의 최종 농도에서 세포를 96-웰 플레이트에서 채플레이팅하였다. 16시간 후, 0.001nM 내지 5nM 범위의 상이한 농도에서 100 μl 최종 부피로 세포를 Lipofectamine(상표명)2000 시약을 사용하여 SERPINH1 siRNA 분자로 트랜스펙션하였다. 대응하는 psiCHECK(상표명)-2 플라스미드와 함께 Lipofectamine(상표명)2000 시약으로 처리된 Mock 세포를 "활성 샘플이 아닌 대조군"(음성 대조군)으로 정의하고 5nM의 최종 농도에서 알려진 활성 siRNA(HSP47-C)로 처리된 세포를 "대조군 활성 샘플"(양성 대조군)로 정의한다. Z' 및 대조군 폴드{폴드=평균(음성)/평균(양성)}은 분석 효율을 설명하기 위한 평균이다.

[0703]

다음으로 세포를 48시간 동안 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 인큐베이션하였고, Renilla 및 반딧불 루시페라제 활성을 Dual-Luciferase(등록상표) 분석 키트(Promega, Cat#E1960)를 사용하여 제조업자의 방법에 따라서 각각의 siRNA 트랜스펙션된 샘플 중에서 측정하였다. 이 표적 서열에 대한 합성 siRNA의 활성은 융합된 mRNA의 절단 및 이후의

분해 또는 암호화된 단백질의 번역 억제를 초래한다. 따라서 레닐라 루시페라제 활성 감소를 측정하는 것은 siRNA 효과를 모니터링하는 편리한 방법을 제공하는 한편, 레닐라 루시페라제 발현의 정규화를 허용한다. 레닐라 루시페라제 활성 값을 각 샘플에 대한 반딧불이 루시페라제 활성에 의해 나눈다(정규화). 레닐라 루시페라제 활성을 최종적으로 "활성 샘플이 아닌 대조군"에 대해 시험된 샘플 내 정규화된 활성의 백분율로 표현한다.

[0704]

비변형된 또는 변형된 siRNA/Lipofectamine(상표명)2000에 노출된 말초혈액단핵세포(peripheral blood mononuclear cell:PMNC) 내 TNF α 및 IL-6 결과. 결과를 표준 곡선에 기반하여 계산한 pg/ml 값으로 제공한다. "대조군 Lipofec2000"는 트랜스펙션 시약, Lipofectamine(상표명)2000에 의해 유발된 사이토카인 분비 수준에 관한 것이다. 상기 사이토카인 TNF α 또는 IL6의 변형된 화합물 수준 중 어떤 것도 대조군 트랜스펙션 시약의 수준이 아니다.

		공여자 II	
		TNF α	IL-6
대조군		162+/-280	
대조군 Lipofec2000		308+/-75	1303+/-440
비변형된 dsRNA (서열 번호:101 및 168)	860nM	610	2915
	287nM	6963	4021
	96nM	641	2278
	32nM	1095	4126
화합물_4	860nM	660+/-227	1166+/-280
	287nM	484+/- 84	1844+/-1072
	96nM	571+/-170	2015+/-1667
	32nM	865+/-90	2201+/-952

		공여자 I		공여자 II	
		TNF α	IL-6	TNF α	IL-6
대조군			115+/-64	162+/-280	
대조군 Lipofec2000		427+/-87	1848+/- 194	308+/-75	1303+/-440
비변형된 dsRNA SEQ ID NOS:60 및 127)	860nM	326	1014	873	4015
	287nM	305	638	909	3046
	96nM	546	1007	690	2451
	32nM	707	1331	637	2159
화합물_1	860nM	491	1480	1017	4492
	287nM	363	956	981	3126
	96nM	294	840	952	2491
	32nM	355	848	902	2779

		공여자 I	
		TNF α	IL-6
대조군			115+/-64
대조군 Lipofec2000		427+/-87	1848+/- 194
비변형된 dsRNA (서열 번호:63 및 130)	860nM	228	553
	287nM	395	569
	96nM	561	966
	32nM	737	1021
화합물_2	860nM	598	1560
	287nM	621	1440
	96nM	570	1825
	32nM	517	1510

[0705]

		공여자 I		공여자 II	
		TNFα	IL-6	TNFα	IL-6
대조군			115+/-64	162+/-280	
대조군 Lipofec2000		427+/-87	1848+/-194	308+/-75	1303+/-440
비변형된 dsRNA (서열 번호:98 및 165)	860nM	137	225	521	4223
	287nM	750	105	463	3755
	96nM	504	180	627	2784
	32nM	312	442	711	3084
화합물_3	860nM	540	2170	1474	3896
	287nM	698	2428	1000	1864
	96nM	582	1876	1089	1760
	32nM	614	1341	724	1044

결과는 pg/ml 이다

		공여자 I		공여자 II	
		TNFα	IL-6	TNFα	IL-6
대조군 세포			115+/-64	162+/-280	
CL075 (ug/ml)	2	13878		26464	
	0.67	8115	28471	17013	
	0.22	1575	10873	7589	22111
	0.074	219	906	1389	7072

[0706]

[0707]

인터페론(IFN) 반응 유전자, MX1 및 IFIT1, 비변형된 및 변형된 이중 가닥 핵산 화합물의 유발을 위한 데이터. 나타난 결과는 인간 PMNC에서 시험한 잔여(세포로 처리한 대조군 Lipofectamine2000의 폴드) 인간 IFIT1 및 MX1 유전자이다. 데이터는 모든 변형된 화합물이 비변형된(_S709) 화합물과 비교하여, IFN 하류 유전자의 무시할만한 수준을 유발한다는 것을 나타낸다.

		공여자 II	
		IFIT1	MX1
대조군 Lipo2000		1	1
변형된 dsRNA 서열 번호:101 및 168)			
32nM		5.5	3.3
96nM		7.5	4.3
297nM		3.9	3.8
860nM		0.8	0.8
변형_4			
32nM		1.2+/-0.5	1.7+/-0.35
96nM		1.1+/-0.3	1.5+/-0.06
297nM		0.7+/-0.3	0.9+/-0.7
860nM		0.6+/-0.1	0.9+/-0.5

		공여자 I		공여자 II	
		IFIT1	MX1	IFIT1	MX1
대조군 Lipo2000		1	1	1	1
변형된 dsRNA 서열 번호:60 및 127)					
32nM		27.9	-	2.2	2.7
96nM		42.1	18.3	4.0	5.0
297nM		53.8	18.0	3.4	2.8
860nM		39.4	16.3	3.3	3.6
화합물_1					
32nM		1.2	0.2	0.8	1.3
96nM		1.3	0.8	1.5	1.1
297nM		1.1	0.3	1.2	1.6
860nM		1.0	0.3	0.3	0.3

[0709]

	공여자 I		공여자 II	
	IFIT1	MX1	IFIT1	MX1
대조군 Lipo2000	1	1.00	1	1
변형된 dsRNA 서열 번호:98 및 165)				
32nM	29.7	18.5	4.3	4.1
96nM	39.1	19.2	3.5	
297nM	25.1	9.3	4.8	5.2
860nM			3.8	3.7
화합물_3				
32nM	1.4	0.4	1.0	1.4
96nM	1.7	1.3	1.3	1.1
297nM	1.9	1.4	1.1	1.4
860nM	5.2	2.5	1.1	1.4

	공여자 I	
	IFIT1	MX1
대조군 Lipo2000	1	1
변형된 dsRNA 서열 번호:63 및 130)		
32nM	29.6	17.8
96nM	31.5	16.1
297nM		
860nM	36.6	11.4
화합물_2		
32nM	1.6	0.7
96nM	1.1	1.0
297nM	2.1	0.2
860nM	1.8	1.4

	공여자 I		공여자 II	
	IFIT1	MX1	IFIT1	MX1
대조군 세포	1	1	1	1
0.125	18		5.4	3.7
0.56	26	11	4.9	4.7
1.7	41	14	4.5	5.1
5	24	7	0.9	0.8
0.075	4	2	1.8	1.8
0.12	27	10	4.5	3.6
0.67	21		4.6	4.2
2	26	12	4.1	3.7

[0710]

[0711]

하기 표는 래트 세포에서 비변형된(_S709) 화합물과 비교하여 화합물_1, 화합물_2, 화합물_3 및 화합물_4의 활성을 나타낸다. 결과는 REF52 세포 내 래트 SERPINH1 유전자의 잔여 표적(대조군 Lipofectamine(상표명)2000 처리 세포의 %)로 나타낸다. 2개의 별개 실험 결과를 나타낸다. 래트 세포 내 표적 유전자에 대한 녹다운은 인간 질병의 동물 모델에서 시험 화합물에 적합하다.

		연구_1	연구_2
	대조군 Lipo2000	100	100
비변형된 dsRNA 서열 번호:60 및 127)			
	0.8nM	52	36
	2nM	25	31
	10nM	16	28
	50nM	8	4
화합물_1	0.8nM	53	14
	2nM	39	14
	10nM	19	24
	50nM	7	4

		연구_1	연구_2
	대조군 Lipo2000	100	100
비변형된 dsRNA 서열 번호:63 및 130)			
	0.8nM	45	15
	2nM	28	18
	10nM	13	12
	50nM	12	8
화합물_2	0.8nM	76	78
	2nM	61	68
	10nM	37	28
	50nM		4

[0712]

		연구_1	연구_2
	대조군 Lipo2000	100	100
비변형된 dsRNA 서열 번호:98 및 165)	0.8nM	72	65
	2nM	43	41
	10nM	32	42
	50nM	28	27
화합물_3	0.8nM	88	30
	2nM	39	24
	10nM	24	23
	50nM	6	23

		연구_3	연구_4
	대조군 Lipo2000	100	100
화합물_4	0.8nM	66	106
	2nM	35	32
	10nM	10	12
	50nM	6	9

[0713]

[0714] 혈청 안정성 분석

[0715] 본 발명에 따르는 변형된 화합물을 다음과 같은 인간 혈청 또는 인간 조직 추출물 내 듀플렉스에 대해 시험한다:

[0716] 7uM의 최종 농도에서 siRNA 분자를 100% 인간 혈청(Sigma Cat# H4522) 중의 37℃에서 인큐베이션한다(인간 혈청 1:14.29 또는 다양한 조직 형태로부터 인간 조직 추출물 중에서 희석된 siRNA 저장액 100uM). 5 ul(5μl)를 15μl 1.5xTBE-장입 완충제에 상이한 시점에 첨가한다(예를 들어 0, 30분, 1시간, 3시간, 6시간, 8시간, 10시간, 16시간 및 24시간). 샘플을 즉시 액체 질소로 냉동시키고 -20℃에서 유지하였다.

[0717] 각 샘플을 당업계에 알려진 방법에 따라서 제조한 비변성 20 아크릴아미드 겔에 장입한다. 올리고스를 UV 광 하에서 에티뮴 브로마이드로 시각화하였다.

[0718] 엑소뉴클레아제 안정성 분석

[0719] 핵산 분자 센스 가닥 상의 3' 비뉴클레오티드 모이어티의 안정화 효과를 연구하기 위하여, 안티센스 가닥 및 풀린 siRNA 듀플렉스를 상이한 세포 형태로부터 제조한 사이토솔 추출물 중에서 인큐베이션한다.

[0720] 추출물: HCT116 사이토솔 추출물(12mg/ml).

[0721] 추출물 완충제: 37℃에서 25mM Hepes pH-7.3; 8mM MgCl; 1mM DTT를 가지는150mM NaCl을 사용 바로 전 신선하게 첨가하였다.

[0722] 방법: 3.5ml의 시험 siRNA(100mM)를 120mg의 HCT116 사이토솔 추출물을 함유하는 46.5ml와 혼합하였다. 46.5ml는 12mℓ의 HCT116 추출물, 및 DTT 및 프로테아제 억제제 콕테일/100(Calbiochem, setIII-539134)로 보충한 34.5mℓ의 추출물 완충제로 이루어진다. 인큐베이션 튜브 내 siRNA의 최종 농도는 7mM이다. 샘플을 37℃에서 인큐베이션하였고 인큐베이션한 시점에 5mℓ를 신선한 튜브에 이동시키고, 15mℓ의 1XTBE-50% 글라이세롤 장입 완충제와 혼합하였고, 액체 N₂로 순간에 냉동시켰다. 장입 완충제 내 siRNA의 최종 농도는 1.75mM(21ng siRNA/mℓ)이었다. 천연 PAGE 및 EtBr 염색을 분석하기 위하여 레인 당 50 ng을 장입하였다. 노던 분석을 위해, 1ng의 시험 siRNA를 레인마다 장입하였다.

[0723] SERPINH1 siRNA 분자에 대한 고유 면역 반응:

- [0724] 신선한 인간 혈액(실온에서)을 실온에서 멸균 0.9% NaCl과 1:1 비로 혼합하였고, Ficoll(Lymphoprep, Axis-Shield cat# 1114547) 상에 부드럽게 장입하였다(1:2 비). 샘플을 30분 동안 활발한 원심분리로 실온에서(22℃, 800g) 원심분리하였고, RPMI1640 배지로 세척하였고 10분 동안 원심분리하였다(RT, 250 g). 세포를 계측하였고, 성장 배지(RPMI1640+10%FBS+2mM L-글루타민+ 1% Pen-Strep) 중에서 1.5×10^6 개 세포/mL의 최종 농도에서 씨딩 하였고, 1시간 동안 37℃에서 인큐베이션한 후 siRNA 처리하였다.
- [0725] 다음으로 세포를 siRNA로 처리하고 제조업자의 설명서에 따라서 Lipofectamine(상표명)2000 시약(Invitrogen)을 사용하여 상이한 농도에서 시험하였고, 24시간 동안 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 37℃에서 인큐베이션하였다.
- [0726] IFN 반응에 대한 양성 대조군으로서, 폴리(I:C), 0.25-5.0 µg/mL의 최종 농도로 TLR3 리간드(InvivoGen Cat# tlr1-pic) 또는 티아줄로퀴놀론(CLO75), 0.075-2 µg/mL의 최종 농도로 TLR 7/8 리간드(InvivoGen Cat# tlr1-c75)인 이중 가닥 RNA(dsRNA)의 합성 유사체로 세포를 처리하였다. Lipofectamine(상표명)2000 시약으로 처리한 세포를 IFN 반응에 대한 음성(기준) 대조군으로 사용하였다.
- [0727] 인큐베이션 후 약 24 시간에, 세포를 수집하였고, 상청액을 새로운 튜브에 옮겼다. 샘플을 액체 질소 중에서 즉시 냉동시켰고 IL-6 및 TNF-α 사이토카인의 분비를 IL-6, DuoSet ELISA 키트(R&D System DY2060), 및 TNF-α, DuoSet ELISA 키트(R&D System DY210)를 사용하여 제조업자의 설명서에 따라서 시험하였다. RNA를 세포 펠렛으로부터 추출하였고, 인간 유전자 IFIT1(테트라트라이코펩티드 반복체 1로 인터페론 유발된 단백질) 및 MX1(믹소 바이러스(인플루엔자 바이러스) 내성 1, 인터페론-유도성 단백질 p78)의 mRNA 수준을 qPCR에 의해 측정하였다. 측정된 mRNA 양을 기준 유전자 펩티딜프롤릴 아이소머라제 A(사이클로필린 A; 사이클로A)의 mRNA 정량을 위해 정규화하였다. IFN-신호의 유발을 IFIT1로부터의 mRNA 및 처리한 세포로부터의 MX1 유전자의 양을 미처리 세포 양에 대해 비교함으로써 평가하였다. qPCR 결과는 통과된 QC 표준, 즉 표준 곡선 기울기 값이 간격 [-4, -3], R² >0.99이었으며, 프라이머 다이머가 없다는 것이다. QC 조건을 통과하지 않은 결과는 분석으로부터 부적격으로 간주된다.
- [0728] 표 6은 siSERPINH1 화합물을 나타낸다. 일부 화합물의 활성 및 안정성은 표 6에서 나타낸다. 센스 및 안티센스 가닥 구조에 대한 암호는 하기 표 7에 나타낸다.

표 6

1. ame	혈장 내 안정성(h)	잔여% 5nM	잔여% 25nM	센스 가닥 5->3 암호	안티센스 가닥 5->3 암호
		001002	003004006		
SERPINH1_2_ S1356	10	1610	9	zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG ;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1357				zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG ;mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1358	16	5241		zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG; mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1359				zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1360	10	4731	820	zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;rC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1361	8	3134		zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;rC2p;rA; mC;mC;rC;rA;mU;rG;mU;r G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1362				zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;LdC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1363	17	1015	25	zc3p;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG

[0729]

						p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1364						zc3p;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG ;mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1365	16	41	52			zc3p;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG; mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1366						zc3p;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1367	16	51	39			zc3p;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;rC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1368						zc3p;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;rC2p;rA; mC;mC;rC;rA;mU;rG;mU;r G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1369						zc3p;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mU;rA;rG;rLdC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1370	17	15		61	20	zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3pS	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG ;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1371						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3pS	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG ;mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1372	16	74	66			zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3pS	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG; mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1373	8	48	65			zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3pS	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1374	16	39	110	6		zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3pS	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;rC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1375						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3pS	mU;rA;mU;rA;rG;rC2p;rA; mC;mC;rC;rA;mU;rG;mU;r G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1376						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3pS	mU;rA;mU;rA;rG;rLdC;rA;m C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;r U;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1377	3			25	5	zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA; mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r G;mC;mU;rA;rLdT;rA\$	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG ;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_ S1378						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA; mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m C;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG

[0730]

						G;mC;mU;rA;LdT;rA\$	mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m
S1379						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;mC;mU;rA;LdT;rA\$	mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	8	23	33			zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m
S1380						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;mC;mU;rA;LdT;rA\$	U;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	16	25	56	12		zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m
S1381						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;rC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;mC;mU;rA;LdT;rA\$	U;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	8	22	31	11		zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;rC2p;rA;
S1382						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	mC;mC;rC;rA;mU;rG;mU;r
						G;mC;mU;rA;LdT;rA\$	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;LdC;rA;m
S1383						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;mC;mU;rA;LdT;rA\$	U;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	16	7	20	7	4	zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1384						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	16	55	37			zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m
S1385						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	16	42	45			zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m
S1386						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	mU;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m
S1387						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	U;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	16	21	39			zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;mC;rA;m
S1388						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;rC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	U;mC;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	16	20	27			zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;rC2p;rA;
S1389						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	mC;mC;rC;rA;mU;rG;mU;r
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;rG;LdC;rA;m
S1390						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;rA;mU;rG;mU;rG;
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	U;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;m	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1687						C;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
						C;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	24					zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;m	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;
S1694						C;rA;rU2p;rG;rG;rG;mU;r	rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m
						G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_	16					zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;
S1700						mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m
						G;rC;mU;rA;rU2p;rA;zc3p	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
						\$	
SERPINH1_2_	10					zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;
S1705						;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2	rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m
						p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$

[0731]

SERPINH1_2_ S1707	10						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3p\$	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p; rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1754	24						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3p	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p; rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1755	24						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3p	rU2p;rA;mU;rA;mG;rC;rA2 p;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU; mG;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3 p\$
SERPINH1_2_ S1756							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	rU2p;rA;mU;rA;mG;rC;rA2 p;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU; mG;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3 p\$
SERPINH1_2_ S1787							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;zc 3p	dU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;r C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG ;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_4_ S1391	0		58				zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rU2p	rA;mA;rU;mA;rG;mC;rA;m C;rC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;r U;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_4_ S1782							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC ;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2 p;rU2p;rA2p;rU2p;rU2p;zc 3p	rA;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;r C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG ;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1356							zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;r C;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC ;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1363							zc3p;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;r C;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC ;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1370							zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p;zc 3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;r C;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC ;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1414							zc3p;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU; mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU; mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3 p\$
SERPINH1_6_ S1415							zc3p;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU; mC;mU;rC;rG;mC;rA;mU;m C;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1416							zc3p;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU; mC;mU;rC;rG;mC;rA;rU;m C;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1417							zc3p;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;m C;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC ;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1418							zc3p;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU ;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2 p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;LdT;r C;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC ;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$

[0732]

SERPINH1_6_ S1419						zc3p;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1420						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1421						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;rC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1422						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;rC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1423						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1424						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;LdT;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1425						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1426						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p;zc3pS	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1427						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p;zc3pS	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;rC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1428						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p;zc3pS	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;rC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1429						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p;zc3pS	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1430						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p;zc3pS	mU;rA;mC;rU;mC;rG;LdT;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_ S1431						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rA2p;zc3pS	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_0 S1432	6	19	15			zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rAS	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_6_6 S1435	37	46				zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rAS	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;rC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3pS

[0733]

SERPINH1_6_	3	10	17	5		zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;LdT;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	3	15	17			zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	24	12	23	11		zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	24	29				zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;rC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	24	9	22	7		zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;LdT;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	24		19	18		zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	24				11	zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	24				12	zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	0					zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_	0					zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	dU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_11_						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rU;mG;rU;mA;rG;mA;rG;mG;rC;mC;rU;mG;rU;mC;rC;mG;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_11_						zc3p;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rU;mG;rU;mA;rG;mA;rG;mG;rC;mC;rU;mG;rU;mC;rC;mG;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_11_						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p;zc3p\$	mU;rG;mU;rU;mG;rU;mA;rG;mA;rG;mG;rC;mC;rU;mG;rU;mC;rC;mG;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_11_						zc3p;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;mU;mC;mC;rG;zc3p;zc3p\$

[0734]

SERPINH1_11_S1449						ze3p;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1450						ze3p;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1451						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;mU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1454						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1455						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1456						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;mU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1457						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mU;rG;mU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1459						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1460						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rA2p;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1461						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;mC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;rU;mG;rU;mA;rG;mA;rG;mG;rC;mC;rU;mG;rU;mC;rC;mG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1462						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;mC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;mU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1464		45	43			zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;mC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1467						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;mC;rA;ze3p\$	mU;rG;mU;rU;mG;rU;mA;rG;mA;rG;mG;rC;mC;rU;mG;rU;mC;rC;mG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1468						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;mC;rA;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;mU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1469						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;mC;rA;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;mU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1470						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;mC;rA;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$

[0735]

SERPINH1_11_S1471						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;mC;rA;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_11_S1472						zidB;mC;rG;rG;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;mC;rA;ze3p\$	mU;rG;mU;mU;rG;rU2p;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;mC;mC;rG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_12_S1391						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p;rU2p	rA;mA;rC;mU;rC;mG;rU;mC;rU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_12_S1780						zidB;rA;mC;rA;mA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rU;ze3p\$	rA;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_30_S1391						zidB;rC;rG;rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rA;rC2p;rA2p;rA2p;rC2p;rU2p	rA;mG;rU;mU;rG;mU;rA;mG;rA;rG;mG;rC;mC;rU;mG;rU;mC;rC;mG;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1354		174	40			rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;rU;zdT;zdT\$	yrA;rG;rG;rA;rA;rG;rU;rU;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rG;rG;rA;rG;rU;zdT;zdT\$
SERPINH1_45_S1500	16	96	54			zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;mC;mU;mU;rG;rG;rA;rG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1501						zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;mG;rA;mA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1502						zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;mG;rA;mA;rG;mU;mU;rG;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1505	16	22	17			zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	yrA;mG;rG;mA;rA;mG;rU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1506						ze3p;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;mC;mU;mU;rG;rG;rA;rG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1507						ze3p;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;mG;rA;mA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1508						ze3p;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;mG;rA;mA;rG;mU;mU;rG;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1509	16					ze3p;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;rU2p;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1510						ze3p;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;rU2p;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1511	8		27			ze3p;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p	yrA;mG;rG;mA;rA;mG;rU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;ze3p;ze3p\$
SERPINH1_45_S1512						zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;ze3p\$	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;mC;mU;mU;rG;rG;rA;rG;rU;ze3p;ze3p\$

[0736]

SERPINH1_45_S1513							zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;zc3pS	ymA;rG;mG;rA;mA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1514							zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;zc3pS	ymA;rG;mG;rA;mA;rG;mU;mU;rG;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1515							zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;zc3pS	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;rU2p;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1516							zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;zc3pS	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;LdT;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1517	24	22	31	7	11	14	zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;zc3pS	yrA;mG;rG;mA;rA;mG;rU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1518	8	90	47				zidB;rA;rC;rU;mC;mC;rA;rA;rG;rA;rU;mC;rA;rA;mC;mU;rU;rC;LdC;yrUS	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;mC;mU;rU;rG;rA;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1523	3	17	30			16	zidB;rA;rC;rU;mC;mC;rA;rA;rG;rA;rU;mC;rA;rA;mC;mU;rU;rC;LdC;yrUS	yrA;mG;rG;mA;rA;mG;rU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1524							zidB;rA;rC;rU;rC;mC;rA;rA;rG;rA;rU;mC;rA;rA;rC;mU;rU;mC;mC;yrU;zc3pS	ymA;rG;rG;rA;rA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;mC;mU;rU;rG;rA;rG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1525							zidB;rA;rC;rU;rC;mC;rA;rA;rG;rA;rU;mC;rA;rA;rC;mU;rU;mC;mC;yrU;zc3pS	ymA;rG;mG;rA;mA;rG;mU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mG;rA;mG;rU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1529	24	17	33				zidB;rA;rC;rU;rC;mC;rA;rA;rG;rA;rU;mC;rA;rA;rC;mU;rU;mC;mC;yrU;zc3pS	yrA;mG;rG;mA;rA;mG;rU;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1684	24					14	zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;zc3pS	yrA;mG;rG;mA;rA;mG;rU2p;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1685	8					15	zidB;rA;rC;rU;mC;mC;rA;rA;rG;rA;rU;mC;rA;rA;mC;mU;rU;rC;LdC;yrUS	yrA;mG;rG;mA;rA;mG;rU2p;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1781							zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;yrU2p;zc3pS	rU;rG;rG;mA;rA;mG;rU2p;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_45_S1786							zidB;rA;rC;rU;rC;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rA;rA;rC;rU2p;rU2p;rC2p;rC2p;rA2p;zc3pS	dU;rG;rG;mA;rA;mG;rU2p;mU;rG;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rG;mA;rG;mU;zc3p;zc3pS
SERPINH1_51_S1356							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2	mU;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC

[0737]

							p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	;rA;mG;rG;mA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1363							zc3p;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;rA;mG;rG;mA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1370							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p;zc3p\$	mU;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;rA;mG;rG;mA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1473							zc3p;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;mC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1474							zc3p;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1475							zc3p;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1476							zc3p;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1477							zc3p;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;rC;LdC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1478							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;mC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1479							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1480							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1481							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1482							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p	mU;rC;rA;mC;rC;LdC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1483							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p;zc3p\$	mU;mC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1484							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1485							zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$

[0738]

SERPINH1_51_S1486						zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1487						zidB;rU;rC;rC;rU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rU;rG;rG2p;rG2p;rU2p;rG2p;rA2p;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rLdC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1488						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU;rLdG;rA\$	mU;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;rA;mG;rG;mA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1489	8		25			zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU;rLdG;rA\$	mU;mC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1490						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU;rLdG;rA\$	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1491						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU;rLdG;rA\$	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1492						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU;rLdG;rA\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1493						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU;rLdG;rA\$	mU;rC;rA;mC;rC;rLdC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1494						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;rA;mG;rG;mA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1495						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;mC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;mU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1496						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;mU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1497						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;mC;mC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1498	24	22		10	7	zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1499	24	25	31	18	28	zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rLdC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1666						zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC2p;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1667						zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC2p;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rLdC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1668	16				14	zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC2p;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;rU;mC;rU;mC;r

[0739]

						G;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	A;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1669	24				18	zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC2p;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1670	16				13	zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC2p;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;mA;rC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1673	24				22	zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;rU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1674	16					zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1675	16				35	zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;mA;rC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1676	10					zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU2p;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1677	10					zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU2p;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1678	10					zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU2p;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;rU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1679	10					zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU2p;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1680	10					zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;rU2p;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;mA;rC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1682	8				16	zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1778						zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC2p;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rU;zc3p\$	yrA;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1779						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rU;zc3p\$	yrA;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1783						zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC2p;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	dU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1784						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	dU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;mG;rU;rC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_52_S1356						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p	mU;rC;mU;rC;mG;rU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_52_S1363						zc3p;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p	mU;rC;mU;rC;mG;rU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU

[0740]

						p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	;rU;mG;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1370						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p;zc3pS	mU;rC;mU;rC;mG;rU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1552						zc3p;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1553						zc3p;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;rU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1554						zc3p;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1555						zc3p;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1556						zc3p;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;rU;LdC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1557						zc3p;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;rU;rC2p;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1558						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1559						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;rU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1560						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1561						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1562						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;rU;LdC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1563						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p	mU;rC;mU;mC;rG;rU;rC2p;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1564	16	94				zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1565						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;rU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS

[0741]

SERPINH1_52_S1566						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1567						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1568						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;rU;LdC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1569						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rA2p;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;rU;rC2p;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1570						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;LdG;rA\$	mU;rC;mU;rC;mG;rU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1571						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;LdG;rA\$	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1572						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;LdG;rA\$	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;rU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1573						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;LdG;rA\$	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1574						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;LdG;rA\$	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1575						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;LdG;rA\$	mU;rC;mU;mC;rG;rU;LdC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1576						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;LdG;rA\$	mU;rC;mU;mC;rG;rU;rC2p;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1577						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;rA;zc3pS	mU;rC;mU;rC;mG;rU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1578						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;rA;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;mU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1579						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;rA;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;mC;rU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1580						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;rA;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_52_S1581						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;zc3pS	mU;rC;mU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3pS

[0742]

						mC;rG;rA;rG;rA;zc3p\$;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_52_S1582						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;mU;mC;rG;rU;LdC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_52_S1583						zidB;rG;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;mC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;mU;mC;rG;rU;rC2p;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_58_S1391						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p	rA;mC;rU;mC;rG;mU;rC;mU;rC;rG;mC;rA;mU;rC;mU;rU;mG;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_58_S1584						zidB;rG;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;rC2p;rG2p;rA2p;rG2p;rU2p	rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;rA;rU;mC;mU;mU;rG;mU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1356	16	68	65			zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;mG;rU;mU;rG;mU;rA;mG;rA;mG;rG;mC;rC;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1363						zc3p;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;mG;rU;mU;rG;mU;rA;mG;rA;mG;rG;mC;rC;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1370						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;mG;rU;mU;rG;mU;rA;mG;rA;mG;rG;mC;rC;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1530						zc3p;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1531		52	31			zc3p;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1532						zc3p;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;rU;LdT;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1533	8	70	74			zc3p;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;rU;rU2p;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1534						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1535						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1536						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;rU;LdT;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1537						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p	mU;rG;mU;rA;rG;rU;rU2p;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1538						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$

[0743]

SERPINH1_86_S1539						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1540						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;rU;LdT;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1541						zidB;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC2p;rU2p;rA2p;rC2p;rA2p;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;rU;rU2p;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1542						zidB;rA;mC;rA;rG;rG;mC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;rA;mG;rU;mU;rG;mU;rA;mG;rA;mG;rG;mC;rC;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1543	8	44	42			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;mC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1544	8	29	36			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;mC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1545						zidB;rA;mC;rA;rG;rG;mC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;rA;rG;rU;LdT;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1546	16	67	63			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;mC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;LdC;rA\$	mU;rG;mU;rA;rG;rU;rU2p;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1547	16	24	63			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;mC;rA;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;mG;rU;mU;rG;mU;rA;mG;rA;mG;rG;mC;rC;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1548	16	39	67			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;mC;rA;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1549	16	20	68			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;mC;rA;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;mU;mU;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;rC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1550	16	96	92			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;mC;rA;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;rU;LdT;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_86_S1551	16	70	51			zidB;rA;mC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;mU;rA;mC;rA;rA;rC;mU;rA;mC;rA;zc3p\$	mU;rG;mU;rA;rG;rU;rU2p;rG;mU;rA;rG;rA;rG;rG;mC;mC;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_S1686						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_S1688						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_S1689						zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$

[0744]

							pS	
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;m	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1690							C;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							C;mU;rA;mU;rA;zc3p;zc3	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS
							pS	
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;m	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;
S1691							C;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;r	rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m
							C;mU;rA;mU;rA;zc3p;zc3	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
							pS	
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;m	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1692							C;rA;rU2p;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3pS	rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;m	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1693							C;rA;rU2p;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							G;rC;mU;rA;mU;rA;zc3pS	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1695							mC;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							rC;mU;rA;mU;rA;zc3pS	rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1696							mC;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							rC;mU;rA;mU;rA;zc3pS	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;
S1697							mC;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;	rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m
							rC;mU;rA;mU;rA;zc3pS	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1698							mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							G;rC;mU;rA;rU2p;rA;zc3p	rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
							S	
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1699							mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							G;rC;mU;rA;rU2p;rA;zc3p	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS
							S	
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1701							mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							G;rC;mU;rA;LdT;rA;zc3pS	rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1702							mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							G;rC;mU;rA;LdT;rA;zc3pS	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;
S1703							mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;m
							G;rC;mU;rA;LdT;rA;zc3pS	G;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1704							;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;rC;rA;rC	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1706							;rA;rU;rG;rG;rG;rU;rG;rC2	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							p;rU2p;rA2p;rU2p;rA2p;ze	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS
							3pS	
SERPINH1_2_							zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;r
S1708							mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;r	C;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG
							G;mC;mU;rA;LdT;rAS	rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3pS

[0745]

SERPINH1_2_ S1709						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;mC;mU;rA;LdT;rAS	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1710						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mU;rA;mG;rC;mA;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;rC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_2_ S1711						zidB;rG;rA;rG;rA;mC;rA;mC;rA;rU;rG;rG;rG;mU;rG;rC;mU;rA;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mU;rA;mG;rC;rA2p;rC;mC;rC;mA;rU;mG;rU;mG;rU;mC;rU;mC;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1712						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1713						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1714						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1715						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1716						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1717						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1718						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1719						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1720						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1721						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1722						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1723						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA;zc3p;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_ S1724						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC

[0746]

							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p\$;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;m
S1725							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	C;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p\$;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1726							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;m
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p\$	C;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1727							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;m
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p\$	C;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1728							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;m
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p\$	C;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1729							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p\$	rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;r
S1730							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	C;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p;zc	;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
							3p\$	
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;m
S1731							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	C;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p;zc	;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
							3p\$	
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1732							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;m
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p;zc	C;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
							3p\$	
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1733							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;m
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p;zc	C;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
							3p\$	
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1734							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;m
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p;zc	C;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
							3p\$	
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1735							mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC	rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;
							;rG;rA;rG;rU2p;rA;zc3p;zc	rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
							3p\$	
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;r	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;r
S1736							U;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;r	C;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC
							G;rA;rG;mU;rA;zc3p\$;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;r	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;m
S1737							U;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;r	C;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC
							G;rA;rG;mU;rA;zc3p\$;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;r	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1738							U;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;r	rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;m
							G;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	C;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_							zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;r	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;
S1740							U;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;r	rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;m
							G;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	C;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$

[0747]

SERPINH1_6_S1742						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1743						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;mU;mC;rU;mC;rG;mC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1745						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1747						zidB;rA;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1748						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1749						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1750						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;LdT;rA\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1751						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1752						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;mG;rC;mA;rU;mC;rU;mU;rG;mU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_6_S1753						zidB;rA;mC;rA;rA;rG;rA;mU;rG;rC;rG;rA;rG;rA;mC;rG;rA;rG;mU;rA;zc3p\$	mU;rA;mC;rU;mC;rG;rU2p;rC;mU;rC;rG;mC;mA;rU;rC;rU;mU;rG;rU;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_42_S1354						rG;rA;rC;rA;rG;rG;rC;rC;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rC;rU;rA;yrU;zdT;zdT\$	yrA;rU;rA;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rG;rG;rC;rU;rG;rU;rC;zdT;zdT\$
SERPINH1_51_S1671						zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1672						zidB;rU;rC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;LdC;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1681						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;rA;mC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;rU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$
SERPINH1_51_S1683						zidB;rU;mC;rC;mU;rG;rA;rG;rA;rC;rA;mC;rA;mU;rG;rG;rG;mU;rG;rA;zc3p\$	mU;rC;mA;rC;rC;rC2p;rA;mU;rG;rU;rG;mU;mC;rU;mC;rA;rG;rG;rA;zc3p;zc3p\$

[0748]

표 7

[0749]

압호	설명
rA	리보아데노신-3'-포스페이트; 3'-아데닐산
rC	리보시티딘-3'-포스페이트; 3'-시티딜산
rG	리보구아노신-3'-포스페이트; 3'-구아닐산
rU	리보유리딘-3'-포스페이트; 3'-우리딜산
mA	2'-0-메틸아데노신-3'-포스페이트; 2'-0-메틸-3'-아데닐산
mC	2'-0-메틸시티딘-3'-포스페이트; 2'-0-메틸-3-시티딜산
mG	2'-0-메틸구아노신-3'-포스페이트; 2'-0-메틸-3-구아닐산
mU	2'-0-메틸유리딘-3'-포스페이트; 2'-0-메틸-3-우리딜산
dA	데옥시리보아데노신-3'-포스페이트; 2'-데옥시리보-3'-아데닐산
dC	데옥시리보시티딘-3'-포스페이트; 2'-데옥시리보-3'-시티딜산
dG	데옥시리보구아노신-3'-포스페이트; 2'-데옥시리보-3'-구아닐산
dT	티미딘신-3'-포스페이트; 3'-티미딜산
rA2p	리보아데노신-2'-포스페이트; 2'-아데닐산(2'5'A)

rC2p	리보시티딘-2'-포스페이트; 2'-시티딜산(2'5'C)
rG2p	리보구아노신-2'-포스페이트; 2'-구아닐산(2'5'G)
rU2p	리보유리딘-2'-포스페이트; 2'-우리딜산(2'5'A)
LdA	L-데옥시리보아데노신-3'-포스페이트(거울상 dA)
Ldc	L-데옥시리보시티딘-3'-포스페이트(거울상 dC)
LdG	L-데옥시리보구아노신-3'-포스페이트(거울상 dG)
LdT	L-데옥시리보티미딘-3'-포스페이트(거울상 dT)
dB	무염기성 데옥시리보스-3'-포스페이트; 1,2-다이데옥시-D-리보푸라노스-3-포스페이트; 1,4-2-데옥시-D-리비톨-3-포스페이트
zidB	역 무염기성 데옥시리보스-5'-포스페이트; 5' = 5'-5' idAb ; 3' = 3'-3' idAb
z	3'말단 또는 5' 말단에 공유 부착된 모이어티를 나타내는 접두사
psiU	슈도유리딘
p	5' 포스페이트
s	5' 포스포로티오에이트
C3	C3 비뉴클레오티드
\$	3' 링커 결여(서열의 3' 끝에서 상기 뉴클레오티드와 함께 사용됨)

[0750] 이 중 가닥 RNA 분자를 생성하는데 유용한 siRNA 올리고뉴클레오티드를 하기 표 A-18, A-19 및 B-E에서 개시한다.

[0751] siRNA 화합물의 제조에 유용한 SERPINH1 올리고뉴클레오티드 서열.

[0752]

표 A-18

명칭	서열 번호	센스 (5' > 3')	서열 번호	안티센스 (5' > 3')	교차종	Ident 인간 gi [™] 32454740
	SEN		AS			
SERPINH1_2	60	GAGACACAUGGGUGCUAUA	127	UAUAGCACCCAUGUGUCUC	H, Rt, Rh, M, D	[1533-1551] (18/19)
SERPINH1_3	61	GGGAAGAUGCAGAAGAAGA	128	UCUUCUUCUGCAUCUCC	H, Rt, Rh, Rb	[1112-1130] (18/19)
SERPINH1_5	62	GAAGAAGGCUGUUGCCAU	129	UAUGGCAACAGCCUUCUUC	H, Rt	[1123-1141] (18/19)
SERPINH1_6	63	ACAAGAUGCAGACGAGUA	130	UACUCGUCUCGCAUCUUGU	H, Rt, Rh,	[1464-1482] (18/19)
SERPINH1_7	64	GGACAACCGUGGCUUCAUA	131	UAUGAAGCCACGGUUGUCC	H, Rh, M	[886-904] (18/19)
SERPINH1_8	65	UGCAGUCCAUAACGAGUA	132	UACUCGUUGAUGGACUGCA	H, Rt, Rh, M	[738-756] (18/19)
SERPINH1_9	66	GCCUCAUCAUCCUAUGCA	133	UGCAUGAGGAUGAUGAGGC	H, Rt, Rh, M, D	[1026-1044] (18/19)
SERPINH1_10	67	CGCGCUGCAGUCCAUA	134	UUUGAUGGACUGCAGCGCG	H, Rt, Rh	[733-751] (18/19)
SERPINH1_11	68	CGGACAGGCCUCUACAACA	135	UGUUGUAGAGGCCUGUCCG	H, Rt, Rh, P	[944-962] (18/19)
SERPINH1_13	69	UGACAAGAUGCAGACGAA	136	UUCGUCUCGCAUCUUGUCA	H, Rh	[1462-1480] (18/19)
SERPINH1_14	70	CCAGCCUCAUCAUCCUCAA	137	UUGAGGAUGAUGAGGCUGG	H, M, Rt, Rh, D-	[1023-1041] (18/19)
SERPINH1_15	71	GCUGCAGUCCAUAACGAA	138	UUCGUUGAUGGACUGCAGC	H, Rt, Rh	[736-754] (18/19)
SERPINH1_16	72	GCAGCGCGCUGCAGUCCAA	139	UUGGACUGCAGCGCGCUGC	H, Rt, Rh	[729-747] (18/19)
SERPINH1_17	73	UGAGACACAUGGGUGCUAA	140	UUAGCACCCAUGUGUCUCA	H, Rt, Rh, M, D	[1532-1550] (18/19)
SERPINH1_19	74	GGUGGAGGUGACCCAUGAA	141	UUCAUGGGUACCUCCACC	H, Rt, Rh, M	[1159-1177] (18/19)
SERPINH1_20	75	CUUUGACCAGGACAUCUAA	142	UUAGAUGUCCUGGUCAAAG	H, Rt, Rh	[1324-1342] (18/19)
SERPINH1_21	76	GGAGGUGACCCAUGACCUA	143	UAGGUCAUGGGUACCUCC	H, Rt, Rh, M, D	[1162-1180] (18/19)
SERPINH1_22	77	CUCCUGAGACACAUGGGUA	144	UACCCAUGUGUCUCAGGAG	H, D	[1528-1546] (18/19)
SERPINH1_23	78	AGAAGAAGGCUGUUGCCAA	145	UUGGCAACAGCCUUCUUCU	H, Rt	[1122-1140] (18/19)
SERPINH1_24	79	AGCUCUCCAGCCUCAUCAA	146	UUGAUGAGGCUGGAGAGCU	H, Rt, D, M, P, Rh	[1017-1035] (18/19)
SERPINH1_25	80	CUGCAGUCCAUAACGAGA	147	UCUCGUUGAUGGACUGCAG	H, Rt, Rh, M	[737-755] (18/19)
SERPINH1_26	81	CCGGACAGGCCUCUACAAA	148	UUUGUAGAGGCCUGUCCGG	H, Rt, Rh, Rb, P	[943-961] (18/19)

[0753]

SERPINH1_27	82	GCACCGGACAGGCCUCUAA	149	UUAGAGGCCUGUCCGGUGC	H, Rt, Rh, Rb, P	[940-958] (18/19)
SERPINH1_28	83	GCAGAAGAAGGCUGUUGCA	150	UGCAACAGCCUUCUUCUGC	H, Rt	[1120-1138] (18/19)
SERPINH1_31	84	AGAAGGCUGUUGCCAUCUA	151	UAGAUGGCAACAGCCUUCU	H, Rt	[1125-1143] (18/19)
SERPINH1_32	85	AGCGCAGCGCGCUGCAGUA	152	UACUGCAGCGCGCUGCGCU	H, Rt, Rh,	[726-744] (18/19)
SERPINH1_33	86	GACACAUGGGUGCUAUUGA	153	UCAAUAGCACCCAUGUGUC	H, Rt, Rh, M	[1535-1553] (18/19)
SERPINH1_34	87	GGGCCUGACUGAGGCCAUA	154	UAUGGCCUCAGUCAGGCC	H, Rt	[1201-1219] (18/19)
SERPINH1_35	88	AGACACAUGGGUGCUAUUA	155	UAAUAGCACCCAUGUGUCU	H, Rt, Rh, M	[1534-1552] (18/19)
SERPINH1_36	89	CCAUGACCUGCAGAAACAA	156	UUGUUUCUGCAGGUCAUGG	H, Rt, Rh, M	[1171-1189] (18/19)
SERPINH1_37	90	AGAUGCAGAAGAAGGCUGA	157	UCAGCCUUCUUCUGCAUCU	H, Rt, Rh, M	[1116-1134] (18/19)
SERPINH1_38	91	CAAGCUCUCCAGCCUCAUA	158	UAUGAGGCCUGGAGAGCUUG	H, Rt, Rh, M, P, D	[1015-1033] (18/19)
SERPINH1_39	92	UGCAGAAGAAGGCUGUUGA	159	UCAACAGCCUUCUUCUGCA	H, Rt	[1119-1137] (18/19)
SERPINH1_41	93	CAGCCUCAUCAUCCUCAUA	160	UAUGAGGAUGAUGAGGCUG	H, Rt, Rh, M, D	[1024-1042] (18/19)
SERPINH1_42	94	GACAGGCCUCUACAACUAA	161	UUAGUUGUAGAGGCCUGUC	H, Rt, Rh, Rb, P	[946-964] (18/19)
SERPINH1_43	95	GAUGCAGAAGAAGGCUGUA	162	UACAGCCUUCUUCUGCAUC	H, Rt, Rh, M	[1117-1135] (18/19)
SERPINH1_44	96	ACCCAUGACCUGCAGAAAA	163	UUUUCUGCAGGUCAUGGGU	H, Rt, Rh, M	[1169-1187] (18/19)
SERPINH1_45	97	ACUCCAAGAUCAACUCCA	164	UGGAAGUUGAUCUUGGAGU	H, Rt, Rh, M, D	[702-720] (18/19)
SERPINH1_45a	98	ACUCCAAGAUCAACUCCU	165	AGGAAGUUGAUCUUGGAGU	H, Rt, Rh, M, D	[702-720] (18/19)
SERPINH1_48	99	AGGCCUCUACAACUACUAA	166	UUAGUAGUUGUAGAGGCCU	H, Rt, Rh, Rb, P, D	[949-967] (18/19)
SERPINH1_49	100	CACUCCAAGAUCAACUUCA	167	UGAAGUUGAUCUUGGAGUG	H, Rt, Rh, M, D	[701-719] (18/19)
SERPINH1_51	101	UCCUGAGACACAUGGGUGA	168	UCACCCAUGUGUCUCAGGA	H, Rt, D, M	[1529-1547] (18/19)
SERPINH1_52	102	GACAAGAUGCGAGACGAGA	169	UCUCGUCUCGCAUCUUGUC	H, Rt, Rh,	[1463-1481] (18/19)
SERPINH1_53	103	GGUGACCCAUGACCUGCAA	170	UUGCAGGUCAUGGGUCACC	H, Rt, Rh, M	[1165-1183] (18/19)
SERPINH1_59	104	CCGAGGUGAAGAAACCUGA	171	UCAGGUUUCUUCACCUCGG	H, Rt, Rh,	[285-303] (18/19)
SERPINH1_51a	105	UCCUGAGACACAUGGGUGU	172	ACACCCAUGUGUCUCAGGA	H, Rt, D, M	[1529-1547] (18/19)
SERPINH1_61	106	GCACUCCAAGAUCAACUUA	173	UAAGUUGAUCUUGGAGUGC	H, Rh, D	[700-718] (18/19)
SERPINH1_62	107	GUGGUGGAGGUGACCCAUA	174	UAUGGGUCACCUCACCAC	H, Rt, Rh, M, Rb	[1157-1175] (18/19)
SERPINH1_64	108	GCCGAGGUGAAGAAACCUA	175	UAGGUUUCUUCACCUCGGC	H, Rt, Rh,	[284-302] (18/19)
SERPINH1_65	109	GCUCUCCAGCCUCAUCAUA	176	UAUGAUGAGGCUGGAGAGC	H, Rt, D, M, P, Rh	[1018-1036] (18/19)
SERPINH1_66	110	GAUGCACCGGACAGGCCUA	177	UAGGCCUGUCCGGUGCAUC	H, Rt, Rh, M, Rb, P	[937-955] (18/19)

[0754]

SERPINH1_68	111	CUCUCCAGCCUCAUCAUCA	178	UGAUGAUGAGGCUGGAGAG	H, Rt, D, M, P, Rh	[1019-1037] (18/19)
SERPINH1_69	112	GCAGACCACCGACGGCAAA	179	UUUGCCGUCGGUGGUCUGC	H, Rt, D	[763-781] (18/19)
SERPINH1_70	113	AGUCCAUCAACGAGUGGGA	180	UCCACUCGUUGAUGGACU	H, Rt, Rh, M	[741-759] (18/19)
SERPINH1_71	114	ACCGUGGCUUCAUGGUGAA	181	UUCACCAUGAAGCCACGGU	H, Rt, Rh, M	[891-909] (18/19)
SERPINH1_74	115	GAAGGCUGUUGCCAUCUCA	182	UGAGAUGGCAACAGCCUUC	H, Rt,	[1126-1144] (18/19)
SERPINH1_75	116	GAAGAUGCAGAAGAAGGCA	183	UGCCUUCUUCUGCAUCUUC	H, Rt, Rh, Rb	[1114-1132] (18/19)
SERPINH1_77	117	UGAUGAUGCACCGGACAGA	184	UCUGUCCGGUGCAUCAUCA	H, Rh,	[933-951] (18/19)
SERPINH1_78	118	CCCUUUGACCAGGACAUCA	185	UGAUGUCCUGGUCAAAGGG	H, Rt, Rh,	[1322-1340] (18/19)
SERPINH1_80	119	CAGUCCAUCAACGAGUGGA	186	UCCACUCGUUGAUGGACUG	H, Rt, Rh, M	[740-758] (18/19)
SERPINH1_82	120	CAACCGUGGCUUCAUGGUA	187	UACCAUGAAGCCACGGUUG	H, Rt, Rh, M	[889-907] (18/19)
SERPINH1_83	121	CGACAAGCGCAGCGCGCUA	188	UAGCGCGCUGCGCUUGUCG	H	[721-739] (18/19)
SERPINH1_84	122	GCAGUCCAUCAACGAGUGA	189	UCACUCGUUGAUGGACUGC	H, Rt, Rh, M	[739-757] (18/19)
SERPINH1_86	123	ACAGGCCUCUACAACUACA	190	UGUAGUUGUAGAGGCCUGU	H, Rt, Rh, Rb, P, D	[947-965] (18/19)
SERPINH1_87	124	AAGAUGCAGAAGAAGGCUA	191	UAGCCUUCUUCUGCAUCUU	H, Rt, Rh, M	[1115-1133] (18/19)
SERPINH1_89	125	CAGCGCGCUGCAGUCCAUA	192	UAUGGACUGCAGCGCGCUG	H, Rt, Rh,	[730-748] (18/19)
SERPINH1_90	126	GCGCAGCGCGCUGCAGUCA	193	UGACUGCAGCGCGCUGCGC	H, Rt, Rh,	[727-745] (18/19)

[0755]

[0756] 표 A-18 선택 siRNA

siRNA	서열번호 SEN	서열번호 AS	활성 0.1nM	활성 0.5nM	활성 5nM	IC50 (nM)	길이
SERPINH1_2	60	127	65	48	7	.008	19
SERPINH1_6	63	130	164	39	5	.019	19
SERPINH1_11	68	135	119	54	6	.05	19
SERPINH1_13	69	136	91	24	4		19
SERPINH1_45	97	164	156	38	8	.07	19
SERPINH1_45a	98	165					19
SERPINH1_51	101	168	68	39	5	.05	19
SERPINH1_52	102	169	149	37	9	0.06	19
SERPINH1_86	123	190	121	61		0.27	19

[0757]

siRNA	서열 번호 SEN	서열 번호 AS	활성 0.026nM	활성 0.077nM	활성 0.23nM	활성 0.69nM	활성 2.1nM	활성 6.25nM	활성 25 nM
SERPINH1_45	97	164	102	81	55	41	28	22	16
SERPINH1_45a	98	165	107	98	84	69	36	24	16

[0758]

[0759] 표 A-19

명칭	서열 번호 SEN	센스 (5' > 3')	서열 번호 AS	안티센스 (5' > 3')	종	L	Ident 인간 gi 32454740
SERPINH1_1	194	GGACAGGCCUCUACAACUA	219	UAGUUGUAGAGGCCUGUCC	H, Rt, Rh, Rb, P	19	[945-963] (19/19)
SERPINH1_4	195	GAGACACAUGGGUGCUAUU	220	AAUAGCACCCAUGUGUCUC	H, Rt, Rh, M, D	19	[1533-1551] (19/19)
SERPINH1_12	196	ACAAGAUGCGAGACGAGUU	221	AACUCGUCUCGCAUCUUGU	H, Rt, Rh,	19	[1464-1482] (19/19)
SERPINH1_18	197	CCUUUGACCAGGACAUCUA	222	UAGAUGUCCUGGUCAAAGG	H, Rt, Rh,	19	[1323-1341] (19/19)
SERPINH1_29	198	GACCAUGACCUGCAGAAA	223	UUUCUGCAGGUCAUGGGUC	H, Rt, Rh, M	19	[1168-1186] (19/19)
SERPINH1_30	199	CGGACAGGCCUCUACAACU	224	AGUUGUAGAGGCCUGUCCG	H, Rt, Rh, Rb, P	19	[944-962] (19/19)
SERPINH1_40	200	ACCGGACAGGCCUCUACAA	225	UUGUAGAGGCCUGUCCGGU	H, Rt, Rh, Rb, P ,	19	[942-960] (19/19)
SERPINH1_46	201	GCAGCGCGCUGCAGUCCAU	226	AUGGACUGCAGCGCGCUGC	H, Rt, Rh,	19	[729-747] (19/19)
SERPINH1_47	202	GCGCGCUGCAGUCCAUCAA	227	UUGAUGGACUGCAGCGCGC	H, Rt, Rh,	19	[732-750] (19/19)
SERPINH1_50	203	CUGAGACACAUGGGUGCUA	228	UAGCACCCAUGUGUCUCAG	H, Rt, Rh, M, D	19	[1531-1549] (19/19)
SERPINH1_54	204	AGAAGAAGGCUGUUGCCAU	229	AUGGCAACAGCCUUCUUCU	H, Rt	19	[1122-1140] (19/19)
SERPINH1_55	205	AGCUCUCCAGCCUCAUCAU	230	AUGAUGAGGCUGGAGAGCU	H, Rt, D, M, P, Rh	19	[1017-1035] (19/19)
SERPINH1_56	206	CUGCAGUCCAUAACGAGU	231	ACUCGUUGAUGGACUGCAG	H, Rt, Rh, M	19	[737-755] (19/19)
SERPINH1_57	207	CGCUGCAGUCCAUAACGA	232	UCGUUGAUGGACUGCAGCG	H, Rt, Rh,	19	[735-753] (19/19)
SERPINH1_58	208	GACAAGAUGCGAGACGAGU	233	ACUCGUCUCGCAUCUUGUC	H, Rt, Rh,	19	[1463-1481] (19/19)
SERPINH1_63	209	GGGCCUGACUGAGGCCAUU	234	AAUGGCCUCAGUCAGGCC	H, Rt	19	[1201-1219] (19/19)
SERPINH1_67	210	GAUGCAGAAGAAGGCUGUU	235	AACAGCCUUCUUCUGCAUC	H, Rt, Rh, M	19	[1117-1135] (19/19)
SERPINH1_72	211	CACCGGACAGGCCUCUACA	236	UGUAGAGGCCUGUCCGGUG	H, Rt, Rh, Rb, P	19	[941-959] (19/19)
SERPINH1_73	212	AGAUGCAGAAGAAGGCUGU	237	ACAGCCUUCUUCUGCAUCU	H, Rt, Rh M	19	[1116-1134] (19/19)
SERPINH1_76	213	AGCGCGCUGCAGUCCAUA	238	UGAUGGACUGCAGCGCGCU	H, Rt, Rh	19	[731-749] (19/19)
SERPINH1_79	214	GGAAGAUGCAGAAGAAGGC	239	GCCUUCUUCUGCAUCUUC	H, Rt, Rh, Rb	19	[1113-1131] (19/19)
SERPINH1_81	215	GAAGAAGGCUGUUGCCAUC	240	GAUGGCAACAGCCUUCUUC	H, Rt	19	[1123-1141] (19/19)
SERPINH1_85	216	UGCAGUCCAUAACGAGUG	241	CACUCGUUGAUGGACUGCA	H, Rt, Rh, M	19	[738-756] (19/19)
SERPINH1_88	217	CCUGAGACACAUGGGUGCU	242	AGCACCCAUGUGUCUCAGG	H, Rt, D,	19	[1530-1548]

[0760]

					M		(19/19)
SERPINH1_91	218	CGCAGCGCGCUGCAGUCCA	243	UGGACUGCAGCGCGCUGCG	H, Rt, Rh,	19	[728-746] (19/19)

[0761]

[0762] 표 A-19 선택 siRNA

siRNA	서열 번호 SEN	서열 번호 AS	활성 0.1nM	활성 0.5nM	활성 5nM	IC50 (nM) 길이
SERPINH1_4	195	220	60	35	5	.006 19
SERPINH1_12	196	221	54	42	8	.065 19
SERPINH1_18	197	222	139	43	9	19
SERPINH1_30	199	224	146	49	9	0.093 19
SERPINH1_58	208	233	na	na	8	19
SERPINH1_88	217	242	105	43	9	19

[0763]

[0764] 표 B: 추가적인 활성 19-량체 SERPINH1 siRNA

번호	시열 번호SEN	센스 siRNA	시열 번호AS	안티센스 siRNA	가파	인간-
1	244	GGCAGACUCUGUCAAGAA	460	UUCUUGACCAGAGUCUGCC	Rh	[2009-2027]
2	245	CAGUGAGGCGGAUUGAGAA	461	UUCUCAAUCCGCCUCACUG		[1967-1985]
3	246	AGCCUUUGUGCUAUCAAU	462	AUUGAUAGCAACAAGGCU	Rh	[2117-2135]
4	247	CCAUGUUCUUAAGCCACA	463	UGUGGCUUGAAGACAUGG	Rh,Rb,D	[837-855]
5	248	CCCUUCUGACACUAAAA	464	UUUUAGUGUCAGAAGAGGG		[1850-1868]
6	249	CCUAAUCAGUAUUCUAU	465	AUAUGAAUACUGAUUGAGG		[1774-1792]
7	250	GAGACACUUGGUGUCUUAU	466	AAUAGCACCCAUUGUGUCUC	Rh,D,Rt,M	[1533-1551]
8	251	GUGACAAGAUUGCAGACGA	467	UCGUCUCGCAUCUUGUCAC	Rh	[1461-1479]
9	252	GCCACACUGGGAUGAGAAA	468	UUUCUCAUCCAGUGUGGC	Rh,Rb,M	[850-868]
10	253	AGAUUGCAGACGAGUUUAU	469	UAUAACUCGUCUGCAUCU	Rh	[1467-1485]
11	254	ACGACGACGAGAAGGAAAA	470	UUUUCUUCUCGUCGUCGU		[966-984]
12	255	GCCUCUACAACUACUACGA	471	UCGUAGUAGUUGAAGAGGC	Rb,D	[951-969]
13	256	AGAUAACUUCGCGACAA	472	UUGUCGCGGAAGUUGAUCU	D	[708-726]
14	257	ACUACUACGACGAGGAGAA	473	UUCUCGUCGUCGUAAGUAGU	Rb	[960-978]
15	258	AGCCUCUUCUGACACUAA	474	UUAGUGUCAGAAGAGGGCU		[1848-1866]
16	259	ACAAGAUUGCAGACGAGUU	475	AACUCGUCGCAUCUUGU	Rh,Rt	[1464-1482]
17	260	AGCCACACUGGGAUGAGAA	476	UUCUCAUCCAGUGUGGCU	Rh,Rb,M	[849-867]
18	261	AGGACACGACGAGGAGAA	477	UUCUCCACUGCCUGGUCU	Rh	[408-426]
19	262	CAGGCAAGAAGGACCUUGA	478	UACAGGUCCUUCUUGCCUG	Rh,D	[1251-1269]
20	263	ACCUGUGAGACCAAUUGA	479	UCAAUUUGGUCUCACAGGU	Rh	[1813-1831]
21	264	CUUUUGUGCUAUCAAUCCA	480	UGGAUUGAUAGCAACAAG	Rh	[2120-2138]
22	265	GUGAGACCAAGUUGGUA	481	UAGCUCAAUUUGGUCAC	Rh	[1817-1835]
23	266	CCUGAAAGUCCAGAUCA	482	UGAUCUGGGACUUCAGGG		[1749-1767]
24	267	CCUUUGACGAGACAUUA	483	UAGAUUGCCUGGUCAAAGG	Rh,Rt	[1323-1341]
25	268	GACCAGGACGUGGAGAAC	484	UGUUCUCCACUGCCUGGUC	Rh	[410-428]
26	269	CGGCAACGUGACCUUGAA	485	UUCAGGUCACGUUGCGCG	M	[597-615]
27	270	AUGAGAAAUCCACCACA	486	UUGUGGUGGAAUUCUCAU	Rh	[861-879]
28	271	GAAGAAACUGCAGCCGCA	487	UGCGGUCGACGGUUUCUUC		[292-310]

[0765]

29	272	CUCUCGAGCGCCUUGAAAA	488	UUUUCAAGGCGCUCGAGAG		[1059-1077]
30	273	GGAAACUAGAGCCUUUGUUG	489	CAACAAAGGCUCAUGUCC	Rh	[2109-2127]
31	274	CUCACCUGUGAGACCAAU	490	AUUUGGUCUCACAGGUGAG	Rh	[1810-1828]
32	275	CUACGACGACGAGAAGGAA	491	UUCUUCUCGUCGUCGUAG	Rb	[964-982]
33	276	ACCACAAGAUUGGUGACAA	492	UUGUCCACCAUCUUGUGGU	Rh,Rb,M,P	[873-891]
34	277	CUGGCACUGCGGAGAAUGU	493	AACUUCUCCGACAGGCCAG		[318-336]
35	278	GGUCCUAUACCGUGGGUGU	494	ACACCCACGGUAUAGGACC	Rh	[912-930]
36	279	CCAACCUCCCAACUAUA	495	UAUAUUGGGAGAGGUUGG	Rh	[1896-1914]
37	280	GAGAAGGAAAAGCUGCAAA	496	UUUGCAGCUUUUCUUCUC	Rh	[974-992]
38	281	GCCUCUCGAGCGCCUUGAA	497	UUCAAGGCGCUCGAGAGGC		[1057-1075]
39	282	AGGCCAUUGACAAGAACAA	498	UUGUUCUUGUCAUUGGCCU	Rh,D	[1212-1230]
40	283	GACCCAUGACCUCGAGAAA	499	UUUCUGCAGGUCUAGGGUC	Rh,Rt,M	[1168-1186]
41	284	CUCUGGCACUGCGGAGAA	500	UUCUCCGACAGGCCAGGAG		[315-333]
42	285	CGGACAGGCCUCUACAACU	501	AGUUGUAGAGGCTUGCCG	Rh,Rb,Rt,P	[944-962]
43	286	GAUGAGAAAUUCCACCACA	502	UGUGGUGGAAUUCUCAUC	Rh	[860-878]
44	287	CACGAUGUCAGGCAAGAA	503	UUCUUGCCUGACAUAGCUG	Rh,D	[1242-1260]
45	288	ACCUCCUCCCAACUAUAAA	504	UUUUUAUAGUUGGAGAGGU	Rh	[1899-1917]
46	289	ACGAGGACUGGAGAACAU	505	AUGUUCUCCACUGCCUGGU	Rh	[411-429]
47	290	GGGAACAUAGACCUUUGUU	506	AACAAAGGCUCAUGUCCC	Rh	[2108-2126]
48	291	AGAAUUCACUCCAUUGGA	507	UCCAAGUGGAGUGAAUUCU	Rh	[1653-1671]
49	292	GGGCAGACUCUGGUAAGA	508	UCUUGACCAGAGUCUGCCC	Rh	[2008-2026]
50	293	AGAAGGAAAAGCUGCAAAU	509	AUUUGCAGCUUUUCUUCU	Rh	[975-993]
51	294	GGCAGUGGAGAACAUCUG	510	CAGGAUGUUCUCCACUGCC	Rh	[415-433]
52	295	GGGAUGAGAAAUCCACCA	511	UGGUGGAAUUCUCAUCCC	Rh	[858-876]
53	296	CCAAGCUGUUCUACGCCGA	512	UCGGCGUAGAACAGCUUGG	Rh	[1365-1383]
54	297	ACCGGACAGGCCUCUACAA	513	UUGUAGAGGCCUGUCCGGU	Rh,Rb,Rt,P	[942-960]
55	298	CUGCCUACAUCAGAUUCA	514	UGAAUACUGAUUGAGGCAG		[1771-1789]
56	299	CAGCCCUUCUUGACACUA	515	UAGUGUCAGAAGAGGCUG		[1847-1865]
57	300	CCAGCCUACAUCUCCUAU	516	AUGAGGAUGAUGAGGCUUG	Rh,D,Rt,M	[1023-1041]
58	301	AGGGUGACAAGAUUGCAGA	517	UCUCGCAUCUUGUACCCU	Rh,D	[1458-1476]
59	302	GGACCAAGCAGUGGAGAAC	518	GUUCUCCACUGCCUGGUCC	Rh	[409-427]
60	303	GCAGCGCGCUGCAGUCCAU	519	AUGGACUGCAGCGCGCUGC	Rh,Rt	[729-747]
61	304	GCGCGCUGCAGUCCAUCAA	520	UUGAUGGACUGCAGCGCGC	Rh,Rt	[732-750]
62	305	CCAGAUACCAUGAUGCUGA	521	UCAGCAUCAUGGUAUCUGG	Rh	[1680-1698]
63	306	CUAGUGCGGACACCCAAA	522	UUUGGGUGUCCCGCACUAG		[1400-1418]
64	307	AGGACAGUGGAGAACUCCU	523	AGGAUGUUCUCCACUGCCU	Rh	[414-432]
65	308	CUGAGACAUUGGGUGCUA	524	UAGCACCAUGUGUCUCAG	Rh,D,Rt,M	[1531-1549]
66	309	GAUUGAGAAGGAGUCCCA	525	UGGGAGCUCCUUCUAAUC		[1977-1995]
67	310	CGCAGACCACGACGGCAA	526	UUGCCGUCGGUGGUCUGCG	D,Rt	[762-780]
68	311	CCACACUGGGAUGAGAAAU	527	AUUUCUACAUCACAGUGUG	Rh	[851-869]
69	312	GCUCAGUGAGCUUCGCUGA	528	UCAGCGAAGCUCACUGAGC		[642-660]
70	313	CGCCUUUGAGUUGGACACA	529	UGUGUCCAACUCAAAGGCG	Rh	[1294-1312]
71	314	GGGUCAGCCAGCCUUCUC	530	GAAGAGGGUGGUGCAGCC	Rh	[1839-1857]
72	315	GGGCUUCUGGGCAGACUCU	531	AGAGUCUGCCCAGAAGCCC	Rh	[2000-2018]
73	316	GGUACCUUCUACCUUGUGA	532	UCACAGGUGAGAAGGUACC	Rh	[1802-1820]
74	317	GCCUGCCUACAUCAGUAUU	533	AAUACUGAUUGAGGCAGGC		[1769-1787]

[0766]

75	318	UCUACAACUACGACGA	534	UCGUCGUAGUAGUUGA	Rb	[954-972]
76	319	GGGAAGAUAGCAAGAAAG	535	CCUUCUUCUGCAUCUCCC	Rh,Rb,Rt	[1112-1130]
77	320	CGAGAAGGAAAAGCUGCAA	536	UUGCAGCUUUCCUUCUCG	Rh	[973-991]
78	321	AGAAGAAGGCUGUUGCCAU	537	AUGGCAACAGCCUUCUUCU	Rt	[1122-1140]
79	322	CACAAGCUCUCCAGCCUCA	538	UGAGGCUGGAGAGCUUGUG	Rh,D,M,P	[1013-1031]
80	323	GGGUGACAAGAUGCAGAC	539	GUCUCGCAUCUUGUCACCC	Rh,D	[1459-1477]
81	324	UGUUGGAGCGUGGAAAAA	540	UUUUUCCACGCUCCAACA		[2190-2208]
82	325	CUUUGAGUUGGACACAGAU	541	AUCUGUGUCCAACUCAAAG	Rh	[1297-1315]
83	326	AGCUCUCCAGCCUCAUCAU	542	AUGAUGAGGCUGGAGAGCU	Rh,D,Rt,M	[1017-1035]
84	327	AGCUGUUCUACGCCGACCA	543	UGGUCGGCGUAGAACAGCU	Rh	[1368-1386]
85	328	CUGCAGUCCAUCACGAGU	544	ACUCGUUGAUGGACUGCAG	Rh,Rt,M	[737-755]
86	329	UACGACGACGAGAAGGAAA	545	UUUCCUUCUCGUCGUCGUA		[965-983]
87	330	CCUAGUGCGGGACACCCAA	546	UUGGGUGUCCGCAUAGG		[1399-1417]
88	331	CUUCUACCCUGUGAGACCA	547	UGGUCUCACAGGUGAGAAG	Rh	[1807-1825]
89	332	AGUUGGACACAGAUGGCAA	548	UUGCCAUCUGUGUCCAACU		[1302-1320]
90	333	CAGUGGAGAACAUCCUGGU	549	ACAGGAUGUUCUCCACUG	Rh	[417-435]
91	334	CCAGCUAGAAUUCACUCCA	550	UGGAGUGAAUUCUAGCUGG	Rh	[1647-1665]
92	335	CGCUGCAGUCCAUAACGA	551	UCGUUGAUGGACUGCAGCG	Rh,Rt	[735-753]
93	336	CCAAGGACCAGGCAGUGGA	552	UCCACUGCCUGGUCCUUGG	Rh	[405-423]
94	337	AGUUCUCAAAGAUAGGGA	553	UCCCUAUCUUGAAGAACU		[2082-2100]
95	338	CGGACCUUCCAGCUAGAA	554	UUCUAGCUGGGAAGGUCCG	Rh	[1638-1656]
96	339	GACAAGAUCCGAGACGAGU	555	ACUCGUCUCGCAUCUUGUC	Rh,Rt	[1463-1481]
97	340	CCAAGAUCAAUUCCGCGA	556	UCGCGGAAGUUGAUCUUGG	D	[705-723]
98	341	CCCAUCACGUGGAGCCUCU	557	AGAGGCCUCCACGUGAUGGG	Rh	[1044-1062]
99	342	CCAUGAUGCUGAGCCCGGA	558	UCCGGGCUCAGCAUCAUGG		[1687-1705]
100	343	AGCCUGCCUAAUCAGUAU	559	AUACUGAUUGAGGCAGGCU		[1768-1786]
101	344	CGGCCUAAAGGUGACAAGA	560	UCUUGUCACCCUAGGCCG	Rh	[1451-1469]
102	345	GGGCCUGACUGAGGCCAUU	561	AAUGGCCUCAGUCAGGCC	Rt	[1201-1219]
103	346	UCACCUUGAGACCAAAUU	562	AAUUGGUCUCACAGGUGA	Rh	[1811-1829]
104	347	GAGGCCAUUGACAAGAACA	563	UGUUCUUGUCAUUGGCCUC	Rh,D	[1211-1229]
105	348	GCUCUGGCACUGCGGAGA	564	UCUCCGACAGGCCAGGAGC		[314-332]
106	349	GGCGCCUGGUCCGGCCUAA	565	UUAGGCCGGACCAGGCCGC	Rh	[1440-1458]
107	350	CCAGCCCUUCUGACACU	566	AGUGUCAGAAGAGGCCUGG		[1846-1864]
108	351	ACUACGACGACGAGAAGGA	567	UCCUUCUCGUCGUCGUAGU	Rb	[963-981]
109	352	CCUUAUACCGUGGGUGUCAU	568	AUGACACCCACGGUAUAGG	Rh,D,P	[915-933]
110	353	GACCCAGCUCAGUGAGCUU	569	AAGCUCACUGAGCUGGGUC		[636-654]
111	354	UGGGUGUCAUGAUGAUGCA	570	UGCAUCAUCAUGACACCCA	Rh	[924-942]
112	355	CCAAGGGUGUGGUGGAGGU	571	ACCUCCACCACCCUUGG	Rh,D	[1149-1167]
113	356	AGGUCACCAAGGACGUGGA	572	UCCACGUCCUUGGUGACCU	Rh,D	[789-807]
114	357	CCUGGCCGCCGAGGUGAA	573	UUCACCUCCGGCGGCCAGG		[276-294]
115	358	AGCACUCCAAGAUCAACUU	574	AAGUUGAUCUUGGAGUGCU	Rh,D	[699-717]
116	359	CCUGGCACUGCGGAGAAGU	575	ACUUCUCCGACUGGCCAGG		[317-335]
117	360	GAUGCAGAGAAGGCUGUU	576	AACAGCCUUCUUCUGCAUC	Rh,Rt,M	[1117-1135]
118	361	CCACAAGCUCUCCAGCCU	577	AGGCUGGAGAGCUUGUGGG	Rh,D,P	[1011-1029]
119	362	CUCUUCUGACACUAAACA	578	UGUUUUAGUGUCAGAAGAG		[1852-1870]
120	363	ACGAGAAGGAAAAGCUGCA	579	UGCAGCUUUCCUUCUCGU	Rh	[972-990]

[0767]

121	364	UGAAAAGCUCUAAACAAA	580	UUUGGUUAGCAGCUUUUCA		[1072-1090]
122	365	UCUCACCUGUGAGACCAA	581	UUUGGUCUCACAGGUGAGA	Rh	[1809-1827]
123	366	CAUGAUGAUGACCCGACA	582	UGCCGGUGCAUCAUCAUG	Rh	[931-949]
124	367	GGAUUGAGAAGGAGCUCC	583	GGGAGCUCCUUCUCAAUCC		[1976-1994]
125	368	CCUUCACUUCUAGUGCG	584	CGCACUAGGAAGAUGAAGG		[1389-1407]
126	369	GGCCUGGCCUUCAGCUUGU	585	ACAAGCUGAAGGCCAGGCC		[374-392]
127	370	GGUCAGCCAGCCCUUUCU	586	AGAAGAGGGCUGGUGACC	Rh	[1840-1858]
128	371	UUUCACCUGUGAGACCAA	587	UUGGUCUCACAGGUGAGAA	Rh	[1808-1826]
129	372	CGACGAGCUCCUGGACAU	588	AGUGCCAGGAGCUGCUGCG		[307-325]
130	373	GCCAUUUCUUCACAGCCAC	589	GUGGCUUGAAGAACAUAGGC	Rh,Rb,D	[836-854]
131	374	AGGCAGUGCUGAGCGCCGA	590	UCGGCGCUCAGCACUGCCU		[510-528]
132	375	CACCUUGAGACCAAUUG	591	CAAUUUGGUCUCACAGGUG	Rh	[1812-1830]
133	376	CACCGACAGGCCUUCACA	592	UGUAGAGGCCUGCCGGUG	Rh,Rb,Rt,P	[941-959]
134	377	AGCUAGAAUUCACUCCACU	593	AGUGGAGUGAAUUCUAGCU	Rh	[1649-1667]
135	378	AGAUGCAGAAGAAGGUGU	594	ACAGCCUUCUUCUGCAUCU	Rh,Rt,M	[1116-1134]
136	379	CCUGCUAGUCAACGCCAU	595	AUGGCGUUGACUAGCAGGG	Rh	[822-840]
137	380	ACAACUACUACGACGACGA	596	UCGUCGUCGUAGUAGUUGU	Rb	[957-975]
138	381	GCCUUGAGAGACUAGGGU	597	ACCCAUUGGUCUCAGGAGC	D	[1527-1545]
139	382	UGGAGAACAUCCUGGUGUC	598	GACACCAGGAUGUUCUCCA	Rh	[420-438]
140	383	AGCGCGCUCAGUCCAUA	599	UGAUGGACUGCAGCGCCU	Rh,Rt	[731-749]
141	384	CGCCUUGAAAAGCUCUAA	600	UUAGCAGCUUUUCAAGGCG		[1067-1085]
142	385	GCCUUGUUGUCUUAUCAAU	601	GAUUGAUAGCAACAAAGGC	Rh	[2118-2136]
143	386	CUCUACAACUACGACG	602	CGUCGUAGUAGUUGUAGAG	Rb	[953-971]
144	387	CGCUCACUCAGCAACUCCA	603	UGGAGUUGCUGAGUGAGCG	Rh	[575-593]
145	388	GGUACCAGCCUUGGAUACU	604	AGUAUCCAAGGCUGGUACC	Rh	[1571-1589]
146	389	GCCUGACUGAGGCCAUUGA	605	UCAAUGGCCUCAGUCAGGC	Rh	[1203-1221]
147	390	UGAGCUUCGUGAUGACUU	606	AAGUCAUCAGGAAGCUCA	Rh	[648-666]
148	391	CCAGCCUUGGAUACUCCAU	607	AUGGAGUAUCCAAGGCUGG	Rh	[1575-1593]
149	392	AAAGGCUCCUGAGACACAU	608	AUGUGUCUCAGGAGCCUUU		[1523-1541]
150	393	UGACCAUGACCUAGAGAA	609	UUCUGCAGGUCAUGGGUCA	Rh,Rt,M	[1167-1185]
151	394	CCUGUGAGACCAAUUGAG	610	CUCAAUUUGGUCUCACAGG	Rh	[1814-1832]
152	395	GCGGACCUUCCAGCUGAGA	611	UCUAGCUGGGAAGGUCCGC	Rh	[1637-1655]
153	396	GGAAGAUAGCAGAAGAAGGC	612	GCCUUCUUCUGCAUCUCC	Rh,Rb,Rt	[1113-1131]
154	397	UGCCCAAGGUGUGGUGGA	613	UCCACCACACCCUUGGGCA	Rh,D	[1146-1164]
155	398	GGAGCCUCUCGAGCGCCUU	614	AAGGGCUCGAGAGGCUCC		[1054-1072]
156	399	GACUCUGGUCAAAGAAGCAU	615	AUGCUUCUUGACCAGAGUC	Rh	[2013-2031]
157	400	CAGGCAGUGGAGAACAUCC	616	GGAUGUUCUCCACUGCCUG	Rh	[413-431]
158	401	CAAGCCUGCCUAAUACAGU	617	ACUGAUUGAGGCAGGCUUG	Rh	[1766-1784]
159	402	CUGGAAGCUGGGCAGCCGA	618	UCGGCUGCCCAGCUUCCAG		[610-628]
160	403	GAAGAAGGCUGUUGCCAUC	619	GAUGGCAACAGCCUUCUUC	Rt	[1123-1141]
161	404	GGGCGAGCUGCUGCGCUCA	620	UGAGGCGAGCAGCUCGCCC	Rh	[562-580]
162	405	AAGCCACACUGGAUGAGA	621	UCUCAUCCAGUGUGGCUU	Rh,Rb,M	[848-866]
163	406	GUGUGGUGGAGGUGACCCA	622	UGGGUCACCUCCACACAC	Rh,D	[1155-1173]
164	407	CCGCCUUUGAGUUGGACAC	623	GUGUCCAACUCAAAGGCGG	Rh	[1293-1311]
165	408	GGCCAUGACAAGAACAAAG	624	CUUGUUCUUGCAUUGGCC	Rh,D	[1213-1231]
166	409	UGCCUCAUACAGAUUUCAU	625	AUGAAUACUGAUUGAGGCA		[1772-1790]

[0768]

167	410	CCUCCAGCUAGAAUUA	626	UGAAUUCUAGCUGGGAAG	Rh	[1642-1660]
168	411	GGGACCUGGGCCAUAGUCA	627	UGACU AUGGCCAGGUCCC		[1721-1739]
169	412	CGAGGUAGAAACCUUGCA	628	UGCAGGUUUUUCACCUUG	Rh	[286-304]
170	413	GCCUUUGAGUUGACACAG	629	CUGUGUCCAACUCAAAGGC	Rh	[1295-1313]
171	414	AGCGGACCUUCCAGCUAG	630	CUAGCUGGGAAGGUCCGCU	Rh	[1636-1654]
172	415	CGCAUGUCAGGCAAGAAAG	631	CCUUCUUGCCUGACAUUGC	Rh,D	[1244-1262]
173	416	ACAACUGCGAGCACUCCA	632	UUGGAGUGCUCGAGUUGU	Rh,D	[690-708]
174	417	GAGGCGGAUUGAGAAGGAG	633	CUCCUUCUCAAUCCGCCUC		[1971-1989]
175	418	GGCCGCCAGGUGAAGAAA	634	UUUCUUCACCUCCGCGGCC		[280-298]
176	419	CAGCUCUAUCCAACCCUCU	635	AGAGGUUGGGAUAGAGCUG		[1886-1904]
177	420	AGCUGGCGAGCCAGUGUA	636	UACAGUCGGCUGCCAGCU		[615-633]
178	421	GCCAUGGACAGAACAAGG	637	CCUUGUUCUUGUCAUUGGC	Rh,D	[1214-1232]
179	422	CGCCAUGUUCUUAAGCCA	638	UGGCUUGAAGAACAUUGCG	Rh,Rh,P	[835-853]
180	423	CCGAGGUCACCAAGGACGU	639	ACGUCCUUGGUGACCUUG	Rh,D	[786-804]
181	424	GGACCCAGCUCAGUGAGCU	640	AGCUCACUGAGCUGGGUCC		[635-653]
182	425	CCAAGACAUUUUGUUGGA	641	UCCAACAAAUGUCAUUGG		[2178-2196]
183	426	AGUGAGCGGAUUGAGAAAG	642	CUUCUCAAUCCGCCUCACU		[1968-1986]
184	427	UGCAGUCCAACAACGAGUG	643	CACUCGUUGAUGGACUGCA	Rh,Rt,M	[738-756]
185	428	UGUCACGCAUGCAGGCAA	644	UUGCCUGACAUGCUGACA	Rh,D	[1239-1257]
186	429	CGACGACGAGAAGGAAAG	645	CUUUUCCUUCUCGUCGUC		[967-985]
187	430	ACAAGAACAAGGCCGACUU	646	AAGUCGGCCUUGUUCUUGU	Rh	[1221-1239]
188	431	CUUCAAGCCACACUGGGAU	647	AUCCAGUGUGGCUUGAAG	Rh,Rh,D	[844-862]
189	432	CCUGGGCCAUAGUCAUUCU	648	AGAAUGACU AUGGCCAGG		[1725-1743]
190	433	UUUGUUGAGCGUGGAAAA	649	UUUUCACGCUCCAACAAA		[2188-2206]
191	434	AGAACAUCUUGUGUCCAC	650	GGUGACACGAGAUUUCU		[423-441]
192	435	ACGCCACGCCUUUGAGUU	651	AACUCAAGGCGUGGCGU	Rh	[1287-1305]
193	436	GUGAGGUACAGCCUUGGA	652	UCCAAGGUGGUACCUAC	Rh	[1567-1585]
194	437	GCGCCUUCUGCCUCCUGGA	653	UCCAGGAGGACAGAAGGCGC		[252-270]
195	438	GCCUGGCCUUCAGCUUGUA	654	UACAAGCUGAAGGCCAGGC		[375-393]
196	439	CCCGGAAACUCCACAUCCU	655	AGGAGUGGAGUUUCCGGG		[1700-1718]
197	440	UCUUCAGCCACACUGGGA	656	UCCCAGUGGCUUGAAGA	Rh,Rh,D	[843-861]
198	441	UGUUGCUAUCAUCCAAGA	657	UCUUGGAUUGAUAGCAACA	Rh	[2123-2141]
199	442	GAGUGGCGCGCAGACCA	658	UGGUCUGCGCGGCCACUC		[752-770]
200	443	CCUGAGACAUUGGUGUCU	659	AGCACCAUGUGUCUAGG	D,Rt,M	[1530-1548]
201	444	AGCCGACUGUACGGACCCA	660	UGGUGCCGUACAGUCGCU		[623-641]
202	445	GGGCCUACGGGUGACACA	661	UGUGUGCACCCUAGGCC		[1486-1504]
203	446	ACUGGGAUGAGAAAUCCA	662	UGGAAUUUCUACUCCAGU	Rh	[855-873]
204	447	AGAAUGACCUGGCCGAGU	663	ACUGCGGCCAGGUCAUUCU		[1952-1970]
205	448	CAUAUUUAUAGCCAGGUAC	664	GUACCUGGCUAUAUAUUG	Rh	[1788-1806]
206	449	AGGUGACCAUGACCUUGCA	665	UGCAGGUCAUGGGUCACCU	Rh,Rt,M	[1164-1182]
207	450	GCGCUGCAGUCCAUAACG	666	CGUUGAUGGACUGCAGCG	Rh,Rt	[734-752]
208	451	GGUGACAAGAUGCGAGACG	667	CGUCUCGCAUCUUGUACCC	Rh	[1460-1478]
209	452	CUUCAAGAUAAGGAGGGA	668	UCCCUCCUACUUCUUGAAG		[2086-2104]
210	453	AGCUGCAAAUCGUGGAGAU	669	AUCUCCACGAUUGCAGCU	Rh	[984-1002]
211	454	GUGGAGAACAUCUUGGUGU	670	ACACCAGGAUUCUCCAC	Rh	[419-437]
212	455	GAACAAGGCCAGCUUGUCA	671	UGACAAGUCGGCCUUGUUC	Rh	[1225-1243]

[0769]

213	456	CAUGAUGCUGAGCCCGGAA	672	UUCGGGCUCAGCAUCAUG		[1688-1706]
214	457	GCGCCUUGAAAAGCUGCUA	673	UAGCAGCUUUUCAAGGCGC	Rh	[1066-1084]
215	458	GCAGACUCUGGUCAAGAAG	674	CUUCUUGACCAAGAGUCUGC	Rh	[2010-2028]
216	459	CCAGGCAGUGGAGAACAUC	675	GAUGUUCUCCACUGCCUGG	Rh	[412-430]

[0770]

[0771] 표 C: 교차-중 19-량체 SERPINH1 siRNA

번호	서열 번호SEN	센스 siRNA	서열 번호AS	안티센스 siRNA	Other Species	human-
1	676	CACUACAACUGCGAGCACU	973	AGUGCUCGAGUUGUAGUG	Rh,D	[686-704]
2	677	AACCGUGGCUUCAUGGUGA	974	UCACCAUGAAGCCACGGUU	Rh,Rt,M	[890-908]
3	678	GGCAAGAAGGACCUGUACC	975	GGUACAGGUCCUUCUUGCC	Rh,D,M	[1253-]
4	679	GGUGGACAACCGUGGCUUC	976	GAAGCCACGGUUGUCCACC	Rh,M	[883-901]
5	680	AGGCCAUGGCAAGGACCA	977	UGGUCCUUGGCAUGGCCU	Rh,D	[396-414]
6	681	CGCAGCGCGUGCAGUCCA	978	UGGACUGCAGCGCGCUGCG	Rh,Rt	[728-746]
7	682	AGCAGCAAGCAGCACUACA	979	UGUAGUGCUGCUUGCUGCU	Rh,D	[674-692]
8	683	GGCCUCUACAACUACUACG	980	CGUAGUAGUUGUAGAGGCC	Rb,D	[950-968]
9	684	GAAGAUGCAGAAGAAGGCU	981	AGCCUUCUUCUGCAUCUUC	Rh,Rb,Rt	[1114-]
10	685	GGCUCUGAGACACAUCCG	982	CCCAUGUGUCACAGGAGCC	D	[1526-]
11	686	AGCAAGCAGCACUACAACU	983	AGUUGUAGUGCUGCUUGCU	Rh,D	[677-695]
12	687	GGAGGUGACCAUGACCTUG	984	CAGGUCUAGGGUACCUCC	Rh,Rt,M	[1162-]
13	688	CCCUUUGACAGGACAUUCU	985	AGAUGUCCUGUCAAGGGG	Rh,Rt	[1322-]
14	689	CUCCUGAGACACAUCCGUG	986	CACCAUGUGUCUACAGGAG	D	[1528-]
15	690	AAGGCUCCUGAGACACAUG	987	CAUGUGUCUACAGGAGCCU	D	[1524-]
16	691	CGCGCUGGACUCCAUAAC	988	GUUGAUGGACUGCAGCGCG	Rh,Rt	[733-751]
17	692	AGGGUGUGGUGGAGGUGAC	989	GUCACCUCCACACACCCU	Rh,D	[1152-]
18	693	AGCACUACAACUGCGAGCA	990	UGCUCGCAGUUGUAGUGCU	Rh,D	[684-702]
19	694	GGCUCUCCUGCUAUUCAUUG	991	CAAUGAAUAGCAGGGAGCC	D	[1421-]
20	695	GGCGCAACGUGACCGUGGA	992	UCCAGGUCACGUUGCGCGC	M	[596-614]
21	696	GCUGCAGUCCAUAACGAG	993	CUCGUGAUGGACUGCAGC	Rh,Rt	[736-754]
22	697	ACCAAAGAGCAGCUGAAGA	994	UCUUCAGCUGCUCUUUGGU	Rh,Rb,P	[1085-]
23	698	CCAAGGACGUGGAGCGCAC	995	GUGCGCUCACGUCUUGG	Rh,D	[795-813]
24	699	UGUUCUUAAGCCACACUG	996	CAGUGUGGCUUGAAGAACA	Rh,Rb,D	[840-858]
25	700	GGCCAAAGGUGUGGUGGAG	997	CUCCACCACCCUUGGGC	Rh,D	[1147-]
26	701	ACAGGCCUCUACAACUACU	998	AGUAGUUGUAGAGGCCUGU	Rh,Rb,D,Rt,P	[947-965]
27	702	UGCGCAGCAGCAAGCAGCA	999	UGCUGCUUGCUGCUGCGCA	Rh,D	[669-687]
28	703	GGUGGAGGUGACCAUGAC	1000	GUCAUGGGUACCUCCACC	Rh,Rt,M	[1159-]
29	704	CUUUGACCAAGGACAUCUAC	1001	GUAGAUGUCCUGUCAAG	Rh,Rt	[1324-]
30	705	AAGGGUGUGGUGGAGGUGA	1002	UCACCUCCACACACCCUU	Rh,D	[1151-]
31	706	UCCUAUACCGUGGUGUGCA	1003	UGACACCCACGGUAUAGGA	Rh,D,P	[914-932]
32	707	GGCAGACCAACGACGCA	1004	UGCCGUCGUGGUCUGCGC	D	[761-779]
33	708	CGCAGCAGCAAGCAGCACU	1005	AGUGCUGCUUGCUGCUGCG	Rh,D	[671-689]
34	709	GCCUCAUCAUCCUAGGCC	1006	GGCAUGAGGAUGAUGAGGC	Rh,D,Rt,M	[1026-]
35	710	UCUCCAGCCUCAUACCU	1007	AGGAUGAUGAGGCUGGAGA	Rh,D,Rt,M	[1020-]
36	711	CCAUUGACAAGAACAAGGC	1008	GCCUUGUUCUUGUCAUUG	Rh,D	[1215-]
37	712	AGCAGCACUACAACUGCGA	1009	UCGCAGUUGUAGUGCUGCU	Rh,D	[681-699]
38	713	UGCACCGGACAGGCCUUA	1010	UAGAGGCCUGCCGGUGCA	Rh,Rb,Rt,P	[939-957]

[0772]

39	714	ACUCCAAGAUCAACUCCG	1011	CGGAAGUUGAUUUGGAGU	Rh,D,Rt,M	[702-720]
40	715	UGGACAACCGUGGUUCAU	1012	AUGAAGCCACGGUUGUCCA	Rh,M	[885-903]
41	716	GAGCAGCUGAAGAUUGGA	1013	UCCAGAUCUUCAGCUGCUC	Rh,D	[1091-]
42	717	CAGAAGAAGGCUGUUGCA	1014	UGGCAACAGCCUUCUUCUG	Rt	[1121-]
43	718	AGGCAAGAAGGACCUUAC	1015	GUACAGGUCCUUCUUGCCU	Rh,D	[1252-]
44	719	CCUCUACAACUACUACGAC	1016	GUCGUAGUAGUUGUAGAGG	Rh,D	[952-970]
45	720	AGCAGCUGAAGAUUCGGAU	1017	AUCCAGAUCUUCAGCUGCU	Rh,D	[1092-]
46	721	AACUACUACGACGACGAGA	1018	UCUCGUCGUCGUAGUAGUU	Rb	[959-977]
47	722	GGCAAGCUGCCCGAGGUCA	1019	UGACCUCGGGCAGCUUGCC	Rh,D	[776-794]
48	723	CCGACACAGGCCUACAAC	1020	GUUGUAGAGGCCUGUCCGG	Rh,Rb,Rt,P	[943-961]
49	724	GCUCUUGCUAUUUAUUGG	1021	CCAAUGAAUAGCAGGGAGC	D	[1422-]
50	725	AACUGCGAGCACUCCAAGA	1022	UCUUGGAGUGCUCGAGUU	Rh,D	[692-710]
51	726	GACACAUUGGUGCUAUUGG	1023	CCAAUAGCACCCAUUGUUC	Rh,Rt,M	[1535-]
52	727	GCACCGACAGGCCUUCAC	1024	GUAGAGGCCUGUCCGGUC	Rh,Rb,Rt,P	[940-958]
53	728	AGCGCAGCGCGCUGCAGUC	1025	GACUGCAGCGCGCUGCGCU	Rh,Rt	[726-744]
54	729	GGACGUGGAGCGACGGAC	1026	GUCCGUGCGCUCCACGUCC	Rh,D	[799-817]
55	730	CAGCCUCAUAUCCUCAUG	1027	CAUGAGGAUGAUGAGGCUG	Rh,D,Rt,M	[1024-]
56	731	AAGAUAACUCCGCGACA	1028	UGUCGCGGAAGUUGAUUU	D	[707-725]
57	732	CGCAACGUGACCUUGAAG	1029	CUUCCAGGUCACGUUGCGC	M	[598-616]
58	733	ACUGCGAGCACUCCAAGAU	1030	AUCUUGGAGUGCUCGAGU	Rh,D	[693-711]
59	734	GUGGACAACCGUGCUUCA	1031	UGAAGCCACGGUUGUCCAC	Rh,M	[884-902]
60	735	CCACAAGCUCUCCAGCCUC	1032	GAGGCUGGAGAGCUUGUGG	Rh,D,P	[1012-]
61	736	CAAGAUGGUGACAACCGU	1033	ACGGUUGUCCACCAUCUUG	Rh,Rb,M,P	[877-895]
62	737	CGAGCAGUCCAAGAUCAAC	1034	GUUGAUUCUUGGAGUCCUG	Rh,D	[697-715]
63	738	AGCUGCCCGAGGUCACCAA	1035	UUGGUGACCUCGGGCAGCU	Rh,D	[780-798]
64	739	GGACAUCUACGGGCGCGAG	1036	CUCGCGCCCGUAGAUUCC	D	[1333-]
65	740	AGGACAUCUACGGGCGCGA	1037	UCGCGCCCGUAGAUUCCU	D	[1332-]
66	741	UGUCAGGCAAGAAGGACCU	1038	AGGUCCUUCUUGCCUGACA	Rh,D	[1248-]
67	742	GGGUGUGGUGGAGGUGACC	1039	GGUACCUCCACCACACCC	Rh,D	[1153-]
68	743	CAAGCUCUCCAGCCUCAUC	1040	GAUGAGGCUGGAGAGCUUG	Rh,D,M,P	[1015-]
69	744	GUGACCAUGACCUUGCAGA	1041	UCUGCAGGUCAUGGGUCAC	Rh,Rt,M	[1166-]
70	745	GUUCUUCAAGCCACACUGG	1042	CCAGUGUGGUUUGAAGAAC	Rh,Rb,D	[841-859]
71	746	ACAUCUACGGGCGCGAGGA	1043	UCCUCGCGCCCGUAGAUUG	D,M	[1335-]
72	747	UGGAGGUGACCAUGACCU	1044	AGGUCAUGGGUACCUCCA	Rh,Rt,M	[1161-]
73	748	UGCAGAAGAAGGCUGUUGC	1045	GCAACAGCCUUCUUCUGCA	Rt	[1119-]
74	749	UGUACCAAGGCCAUGGCCAA	1046	UUGGCCAUGGCCUGGUACA	Rh,D	[390-408]
75	750	UGUGGUGGAGGUGACCAU	1047	AUGGGUCACCUCACCACA	Rh,D	[1156-]
76	751	AGAAGGACCUGUACCUGGC	1048	GCCAGGUACAGGUCCUUCU	Rh,D	[1257-]
77	752	AGCAGCUGCGCGACGAGGA	1049	UCCUCGUCGCGCAGCUGCU	Rh,D	[528-546]
78	753	ACGCCAUUUUUUAAGCC	1050	GGCUUGAAGAACAUGGCGU	Rh,Rb,P	[834-852]
79	754	ACAAGAUGGUGGACAACCG	1051	CGGUUGUCCACCAUCUUGU	Rh,Rb,M,P	[876-894]
80	755	CUGCGAGCACUCCAAGAUC	1052	GAUCUUGGAGUGCUCGAG	Rh,D	[694-712]
81	756	GUCACGCAUGUCAGGCAAG	1053	CUUGCCUGACAUGCGUGAC	Rh,D	[1240-]
82	757	ACGCAUGUCAGGCAAGAAG	1054	CUUCUUGCCUGACAUGCGU	Rh,D	[1243-]
83	758	UGCUAUUCAUUGGGCGCCU	1055	AGGCGCCCAUUGAAUAGCA	D	[1428-]
84	759	UGCGGACGAGGAGGUGCA	1056	UGCACCUCUCGUCGCGCA	Rh,D	[534-552]

[0773]

85	760	GCAGCUGAAGAUCUGGAUG	1057	CAUCCAGAUCUUCAGCUGC	Rh,D	[1093-
86	761	CCAUGACCUGCAGAAACAC	1058	GUGUUUCUGCAGGUCUAGG	Rh,Rt,M	[1171-
87	762	AAGCUCUCCAGCCUCAUCA	1059	UGAUGAGGCGGAGAGCUU	Rh,D,Rt,M,P	[1016-
88	763	CAGCAAGCAGCACUACAAC	1060	GUUGUAGUGCUGCUUGCUG	Rh,D	[676-694]
89	764	AUGUUCUUAAGCCACACU	1061	AGUGUGGCUUGAAGAACAU	Rh,Rb,D	[839-857]
90	765	UCCUGAGACACAUGGGGUGC	1062	GCACCCAUGUGUCUCAGGA	D,Rt,M	[1529-
91	766	CACUCCAAGAUCAACUUC	1063	GGAAGUUGAUCUUGGAGUG	Rh,D,Rt,M	[701-719]
92	767	AAGGUGGACAAGAUCCGAG	1064	CUCGCAUCUUGUCACCCUU	Rh,D	[1457-
93	768	GACAGGCCUCUACAACUAC	1065	GUAGUUGUAGAGGCCUGUC	Rh,Rb,Rt,P	[946-964]
94	769	ACCAUGACCUGCAGAAAC	1066	GUUUCUGCAGGUCAUGGGU	Rh,Rt,M	[1169-
95	770	CACCACAAGAUGGUGGACA	1067	UGUCCACCAUCUUGUGGUG	Rh,Rb,M,P	[872-890]
96	771	GCAGAAGAAGGUGUGGCC	1068	GGCAACAGCCUUCUUCUGC	Rt	[1120-
97	772	GUGUGGAGGUGACCCAUUG	1069	CAUGGGGUCACCUCCACCAC	Rh,Rb,Rt,M	[1157-
98	773	AGGCCUCUACAACUACUAC	1070	GUAGUAGUUGUAGAGGCCU	Rh,Rb,D,Rt,P	[949-967]
99	774	GGUGACCAUGACCUGCAG	1071	CUGCAGGUCAUGGGUCACC	Rh,Rt,M	[1165-
100	775	GCCGAGGUGAAGAAACCUUG	1072	CAGGUUUCUUCACCCUGGC	Rh,Rt	[284-302]
101	776	CAACUACUACGACGACGAG	1073	CUCGUCGUCGUAGUAGUUG	Rb	[958-976]
102	777	CAAGAAGGACUGUACCUG	1074	CAGGUACAGGUCCUUCUUG	Rh,D,M	[1255-
103	778	UGUUCCACGCCACCCCUU	1075	AAGGCGGUGGCGUGGAACA	D	[1281-
104	779	CCCUGCUAUUCAUUGGGCG	1076	CGCCCAAUGAAUAGCAGGG	D	[1425-
105	780	CCGUGGCUUACUGGUGACU	1077	AGUCACCAUGAAGCCACGG	Rh,Rt,M	[892-910]
106	781	CUACAACUACUACGACGAC	1078	GUCGUCGUAGUAGUUGUAG	Rb	[955-973]
107	782	GCAGCACUACAACUGCGAG	1079	CUCGCAGUUGUAGUGCUGC	Rh,D	[682-700]
108	783	UGGUGGACAACCGUGGCUU	1080	AAGCCACGUGUUGCCACCA	Rh,M	[882-900]
109	784	AGACCACGACGGCAAGCU	1081	AGCUUGCCGUCGGUGGUCU	D,Rt	[765-783]
110	785	AGAAACACCUGGCGUGGCU	1082	AGCCCAGCCAGGUGUUUCU	D	[1182-
111	786	ACCAAGGACGUGGAGCGCA	1083	UGCGCUCCACGUCCUUGGU	Rh,D	[794-812]
112	787	CCGAGGUGAAGAAACCUGC	1084	GCAGGUUUCUUCACCUCCG	Rh,Rt	[285-303]
113	788	ACUACAACUGCGAGCACUC	1085	GAGUGCUCGCAGUUGUAGU	Rh,D	[687-705]
114	789	ACAAGCUCUCCAGCCUCAU	1086	AUGAGGCGGAGAGCUUGU	Rh,D,M,P	[1014-
115	790	AGGACGUGGAGCGCACGGA	1087	UCCGUGCGCUCCACGUCCU	Rh,D	[798-816]
116	791	GCUAUUCAUUGGGCGCCUG	1088	CAGGCGCCAAUGAAUAGC	D	[1429-
117	792	AACUCCGCGACAAGCGCA	1089	UGCGCUUGUCGCGGAAGUU	D	[713-731]
118	793	GCUCUCCAGCCUCAUCAUC	1090	GAUGAUGAGGCGGAGAGC	Rh,D,Rt,M,P	[1018-
119	794	AGAAGGCGUUGCCAUCUC	1091	GAGAUGGCAACAGCCUUCU	Rt	[1125-
120	795	GGUCACCAAGGACGUGGAG	1092	CUCCACGUCCUUGGUGACC	Rh,D	[790-808]
121	796	AGCUGCGCGACGAGGAGGU	1093	ACCUCCUGUCGCGCAGCU	Rh,D	[531-549]
122	797	CCCAGGUCACCAAGGACG	1094	CGUCCUUGGUGACCUCCGG	Rh,D	[785-803]
123	798	AUGUCAGGCAAGAAGGACC	1095	GGUCCUUCUUGCCUGACAU	Rh,D	[1247-
124	799	CGAGGUCACCAAGGACGUG	1096	CACGUCCUUGGUGACCUCG	Rh,D	[787-805]
125	800	GAUGCACCGGACAGGCCUC	1097	GAGGCCUGUCCGGUGCAUC	Rh,Rb,Rt,M,P	[937-955]
126	801	GCACUACAACUGCGAGCAC	1098	GUGCUCGCAGUUGUAGUGC	Rh,D	[685-703]
127	802	CCACAAGAUUGUGGACAAC	1099	GUUGUCCACCAUCUUGUGG	Rh,Rb,M,P	[874-892]
128	803	CAAGGGUGUGGUGGAGGUG	1100	CACCUCCACACACCCUUG	Rh,D	[1150-
129	804	AGCUGAAGAUUGGGAUGGG	1101	CCCAUCCAGAUUCUAGCU	Rh,D	[1095-
130	805	ACCAGGCCAUGGCCAAGGA	1102	UCCUUGGCCAUGGCCUGGU	Rh,D	[393-411]

[0774]

131	806	CAUGUUCUUAAGCCACAC	1103	GUGUGGCUUGAAGAACAUG	Rh,Rb,D	[838-856]
132	807	CAAGAUAACUUCGCGAC	1104	GUCGCGGAAGUUGAUUUUG	D	[706-724]
133	808	UCCAGCCUCAUUAUCCUCA	1105	UGAGGAUGAUGAGGCUUGA	Rh,D,Rt,M	[1022-]
134	809	GCCCGAGGUACCAAGGAC	1106	GUCCUUGGUGACCUUGGCGC	Rh,D	[784-802]
135	810	UCAAGCCACACUGGGAUGA	1107	UCAUCCAGUGUGGCUUGA	Rh,Rb	[846-864]
136	811	AGUCCAUAACGAGUGGGC	1108	GCCCACUCGUUGAUGGACU	Rh,Rt,M	[741-759]
137	812	GACUUCGUGCGCAGCAGCA	1109	UGCUGCUGCGCACGAAGUC	Rh,D,M	[662-680]
138	813	CUCUCCAGCCUCAUUAUCC	1110	GGAUGAUGAGGCUUGGAGAG	Rh,D,Rt,M,P	[1019-]
139	814	GCAGACCACCGACGGCAAG	1111	CUUGCCGUCGUGGUCUUGC	D,Rt	[763-781]
140	815	AUGCAGAAGAAGCUGUUG	1112	CAACAGCCUUCUUGCAU	Rt	[1118-]
141	816	CAACCGUGGCUUAUGGUG	1113	CACCAUGAAGCCACGGUUG	Rh,Rt,M	[889-907]
142	817	UACUACGACGACGAGAAGG	1114	CCUUCUCGUCGUCGUAGUA	Rb	[962-980]
143	818	GAAGGCUUGGCCAUUCC	1115	GGAGAUGGCAACAGCCUUC	Rt	[1126-]
144	819	UCACCAAGGACGUGGAGCG	1116	CGGUCCACGUCCUUGGUGA	Rh,D	[792-810]
145	820	CAGCUGAAGAUUUGAUGG	1117	CCAUCAGAUUUUUGCUG	Rh,D	[1094-]
146	821	UGGGCCUGACUGAGGCCAU	1118	AUGGCCUCAGUCAGGCCCA	Rt	[1200-]
147	822	ACCGUGGCUUAUGGUGAC	1119	GUCACCAUGAAGCCACGGU	Rh,Rt,M	[891-909]
148	823	CAGUCCAUAACGAGUGGG	1120	CCCACUCGUUGAUGGACUG	Rh,Rt,M	[740-758]
149	824	CCGACGGCAGCUGCCCGA	1121	UCGGGACGCUUGCCGUCGG	D	[771-789]
150	825	ACAAGCGCAGCGCGCUGCA	1122	UGCAGCGCGCUGCGCUUGU	Rh,Rt	[723-741]
151	826	GAAACACUGGCUUGGCGUG	1123	CAGCCAGCCAGGUGUUUC	D	[1183-]
152	827	AGGCUCCUGAGACAUUGG	1124	CCAUGUGUCUAGGAGCCU	D	[1525-]
153	828	CAAGGACGUGGAGCGCACG	1125	CGUGCGUCCACGUCCUUG	Rh,D	[796-814]
154	829	GCAGUCCAUAACGAGUGG	1126	CCACUCGUUGAUGGACUGC	Rh,Rt,M	[739-757]
155	830	AGAUGGUGGACAACCGUGG	1127	CCACGGUUGUCCACCAUCU	Rh,M	[879-897]
156	831	AAGCGCAGCGCGCUGCAGU	1128	ACUGGACGCGCGCUGCGCUU	Rh,Rt	[725-743]
157	832	CAUGUCAGGCAAGAAGGAC	1129	GUCUUCUUGCCUGACAUG	Rh,D	[1246-]
158	833	CAAGCCACACUGGGAUGAG	1130	CUCAUCCAGUGUGGCUUG	Rh,Rb	[847-865]
159	834	AAGAUGCAGAAGAAGGCUG	1131	CAGCCUUCUUGCAUCU	Rh,Rt,M	[1115-]
160	835	GGCCAUGGCCAAGGACCAG	1132	CUGGUCCUUGGCCAUGGCC	Rh,D	[397-415]
161	836	GUGCGCAGCAGCAAGCAGC	1133	GCUGCUUGCUGCUGCGCAC	Rh,D	[668-686]
162	837	CAACUGCGAGCACUCCAAG	1134	CUUGGAGUGCUCGAGUUG	Rh,D	[691-709]
163	838	UACAACUGCGAGCACUCCA	1135	UGGAGUGCUCGAGUUGUA	Rh,D	[689-707]
164	839	CAUUGACAAGAACAAGGCC	1136	GGCCUUGUUCUUGCAUUG	Rh,D	[1216-]
165	840	CAAGCAGCACUAACAUCG	1137	GCAGUUGUAGUGCUGCUUG	Rh,D	[679-697]
166	841	GUGUCCACGCGACCGCCU	1138	AGGCGGUGGCGUGGAACAC	D	[1280-]
167	842	CCUGCUAUUUAUUGGGCGC	1139	GCGCCAAUGAAUAGCAGG	D	[1426-]
168	843	GCCCACAAGCUCUCCAGCC	1140	GGCUGGAGAGCUUGUGGGC	Rh,D,P	[1010-]
169	844	CAGCAGCAAGCAGCACUAC	1141	GUAGUGCUGCUGCUGCUG	Rh,D	[673-691]
170	845	UGAUGCACCGGACAGGCCU	1142	AGGCCUGUCCGGUGCAUCA	Rh,Rb,Rt,M,P	[936-954]
171	846	UCAACUUCGCGACAAGCG	1143	CGCUUGUCGCGGAAGUUGA	D	[711-729]
172	847	UCAGGCAAGAAGGACCUGU	1144	ACAGGUCCUUCUUGCCUGA	Rh,D	[1250-]
173	848	ACUUCGUGCGCAGCAGCAA	1145	UUGCUGCUGCGCACGAAGU	Rh,D,M	[663-681]
174	849	ACAACCGUGGCUUAUGGU	1146	ACCAUGAAGCCACGGUUGU	Rh,Rt,M	[888-906]
175	850	AAGGCUUGGCCAUUCCU	1147	AGGAGAUGGCAACAGCCUU	D,Rt	[1127-]
176	851	GCAGCUGCGCGACGAGGAG	1148	CUCCUCGUCGCGCAGCUGC	Rh,D	[529-547]

[0775]

177	852	UAUUCAUUGGCGCCUGGU	1149	ACCAGGCGCCAAUGAAUA	D	[1431-
178	853	UCCACCACAAGAUGGUGGA	1150	UCCACCAUCUUGUGGUGGA	Rh,Rb,D,P	[870-888]
179	854	CCCUGGCCACAAGCUCUC	1151	GAGAGCUUGUGGCCAGGG	Rh,D,P	[1005-
180	855	ACCAGGACUUCACGGGCG	1152	CGCCCGUAGAUUCCUGGU	D,Rt	[1329-
181	856	GAUGAUGCACCAGGACGGC	1153	GCCUGUCCGGUGCAUAC	Rh,Rb,Rt,M	[934-952]
182	857	CAACGCCAUGUUCUUAAG	1154	CUUGAAGAACAUGGCGUUG	Rh,Rb,P	[832-850]
183	858	ACGGCAAGCUGCCGAGGU	1155	ACCUCGGGACGUUGCCGU	Rh,D	[774-792]
184	859	CAGCGCGCUGCAGUCCAUC	1156	GAUGGACUGCAGCGCGCUG	Rh,Rt	[730-748]
185	860	CCCAGGGUGUGGUGGAGG	1157	CCUCCACCACACCUUGGG	Rh,D	[1148-
186	861	CAUGGCCAAGGACCAAGCA	1158	UGCCUGGUCCUUGGCCAUG	Rh,D	[400-418]
187	862	CUCCAGCCUCAUACUCCUC	1159	GAGGAUGAUGAGGCUAGG	Rh,D,Rt,M	[1021-
188	863	UCUACGGGCGCGAGGAGCU	1160	AGCUCCUGCGCCCGUAGA	D,M	[1338-
189	864	GGCCACAAGCUCUCCAGC	1161	GCUGGAGAGCUUGUGGGCC	Rh,D,P	[1009-
190	865	GUCAGGCAAGAAGGACUUG	1162	CAGGUCCUUCUUGCCUAGC	Rh,D	[1249-
191	866	CAUCUACGGGCGCGAGGAG	1163	CUCUCGCGCCCGUAGAU	D,M	[1336-
192	867	CGUGCGCAGCAGCAAGCAG	1164	CUGCUUGCUGCUGCGCACG	Rh,D,M	[667-685]
193	868	AGCCUCAUCAUCCUAUGC	1165	GCAUGAGGAUGAUGAGGCU	Rh,D,Rt,M	[1025-
194	869	UUCAAGCCACACUGGGAUG	1166	CAUCCAGUGUGGCUUGAA	Rh,Rb	[845-863]
195	870	AAGAAGGCUUGGCCAUCU	1167	AGAUGGCAACAGCCUUCU	Rt	[1124-
196	871	GGUGUGGUGGAGGUGACCC	1168	GGGUCACCUCCACCACACC	Rh,D	[1154-
197	872	GAGGUGACCAUGACCUGC	1169	GCAGGUAUGGGUACCCUC	Rh,Rt,M	[1163-
198	873	GUGGAGGUGACCAUGACC	1170	GGUCAUGGGUACCUCCAC	Rh,Rt,M	[1160-
199	874	CACAAGAUGGUGACAACC	1171	GGUUGUCCACCAUCUUGUG	Rh,Rb,M,P	[875-893]
200	875	CUGGCCACAAGCUCUCCA	1172	UGGAGAGCUUGUGGGCCAG	Rh,D,P	[1007-
201	876	GAUGACUUCGUGCGCAGCA	1173	UGCUGCGCACGAAGUCAUC	Rh,Rt,M	[659-677]
202	877	ACUCCGCGACAAGCGCAG	1174	CUGCGCUUGUCGCGGAAGU	D	[714-732]
203	878	AACGCCAUGUUCUUAAGC	1175	GCUUGAAGAACAUGGCGU	Rh,Rb,P	[833-851]
204	879	GGACCUGUACUGGCCAGC	1176	GCUGGCCAGGUACAGGUCC	Rh,D	[1261-
205	880	GCGACGAGGAGGUGCACGC	1177	GCGUGCACCUCCUGUCGC	D	[537-555]
206	881	GCAAGCUGCCGAGGUGCAC	1178	GUGACCUCCGGCAGCUUGC	Rh,D	[777-795]
207	882	AUUCAUUUGGCGCCUGGUC	1179	GACCAGGCGCCAAUGAAU	D	[1432-
208	883	GAGGUCACCAAGGACGUGG	1180	CCACGUCCUUGGUGACCUC	Rh,D	[788-806]
209	884	AAGAAGGACUGUACCUUG	1181	CCAGGUACAGGUCCUUCU	Rh,D	[1256-
210	885	GACAACCGUGGCUUCAUGG	1182	CCAUGAAGCCACGGUUGUC	Rh,Rt,M	[887-905]
211	886	CUGGGCCUGACUGAGGCCA	1183	UGGCCUCAGUCAGGCCAG	Rt	[1199-
212	887	CUCCAAGAUCAACUCCGC	1184	GCGGAAGUUGAUCUUGGAG	Rh,D,Rt,M	[703-721]
213	888	CAACUCCCGCACAAGCGC	1185	GCGCUUGUCGCGGAAGUUG	D	[712-730]
214	889	CUCCUGCUAUUCAUUGGG	1186	CCCAAUGAAUAGCAGGGAG	D	[1423-
215	890	AAGCAGCACUACAACUGCG	1187	CGCAGUUGUAGUGUGCUU	Rh,D	[680-698]
216	891	GCGCAGCAGCAAGCAGCAC	1188	GUGCUGCUUGCUGUGCGC	Rh,D	[670-688]
217	892	CAGGCCAUGGCCAAGGACC	1189	GGUCCUUGGCCAUGGCCUG	Rh,D	[395-413]
218	893	GUACCAGGCCAUGGCCAAG	1190	CUUGGCCAUGGCCUGUAC	Rh,D	[391-409]
219	894	CUUGCUGCGCAGCAGCAAG	1191	CUUGCUGCUGCGCACGAAG	Rh,D,M	[664-682]
220	895	CAGCACUACAACUGCGAGC	1192	GCUCGCAGUUGUAGUGCUG	Rh,D	[683-701]
221	896	UACAACUACUACGACGACG	1193	CGUCGUCGUAGUAGUUGUA	Rb	[956-974]
222	897	GAUGGUGGACAACCGUGGC	1194	GCCACGGUUGUCCACCAUC	Rh,M	[880-898]

[0776]

223	898	CUACAACUCGAGACUCC	1195	GGAGUGCUCGAGUUGUAG	Rh,D	[688-706]
224	899	AAGGACCUGUACUGGCCA	1196	UGGCCAGGUACAGGUCCUU	Rh,D	[1259-
225	900	GCUGCCCAGGUACCAAG	1197	CUUGGUGACCUCGGGCAGC	Rh,D	[781-799]
226	901	GACAUCUACGGGCGCAGG	1198	CCUCGCGCCGUAGAUGUC	D,M	[1334-
227	902	CCACCACAAGAUUGGUGAC	1199	GUCCACCAUCUUGUGGUGG	Rh,Rb,D,P	[871-889]
228	903	GCGCGACGAGGAGGUGCAC	1200	GUGCACCUCCUCGCGCGC	Rh,D	[535-553]
229	904	CUAUUCAUUGGGCGCCUGG	1201	CCAGGCGCCCAUGAAUAG	D	[1430-
230	905	CCAGGACAUCUACGGGCGC	1202	GCGCCCGUAGAUGUCCUGG	D,Rt	[1330-
231	906	AAGAUGGUGGACAACCGUG	1203	CACGGUUGUCCACCAUCUU	Rh,M	[878-896]
232	907	CAGGACAUCUACGGGCGCG	1204	CGCGCCCGUAGAUGUCCUG	D	[1331-
233	908	UCCAAGAUCAACUCCGCG	1205	CGCGGAAGUUGAUCUUGGA	D	[704-722]
234	909	GUCACCAAGGACGUGGAGC	1206	GCUCCACGUCCUUGGUGAC	Rh,D	[791-809]
235	910	CUGCCCGAGGUACCAAGG	1207	CCUUGGUGACCUCGGGCAG	Rh,D	[782-800]
236	911	GACCAGGACAUCUACGGGC	1208	GCCCGUAGAUGUCCUGGUC	D,Rt	[1328-
237	912	CCAUGGCAAGGACGAGGC	1209	GCCUGGUCCUUGGCCAUGG	Rh,D	[399-417]
238	913	CACCAAGGACGUGGAGCGC	1210	GCGCUCCACGUCCUUGGUG	Rh,D	[793-811]
239	914	GACAAGCGCAGCGCGCUGC	1211	GCAGCGCGCUGCGCUUGUC	Rh,Rt	[722-740]
240	915	CAAGCGCAGCGCGCUGCAG	1212	CUGCAGCGCGCUGCGCUUG	Rh,Rt	[724-742]
241	916	CAGACCACGACGGCAAGC	1213	GCUUGCCGUCGGUGGUCUG	D,Rt	[764-782]
242	917	GACCACCACGCGCAAGCUG	1214	CAGCUUGCCGUCGGUGGUC	D,Rt	[766-784]
243	918	AGGACCUGUACUUGGCCAG	1215	CUGGCCAGGUACAGGUCCU	Rh,D	[1260-
244	919	CUGCUAUUCAUUGGGCGCC	1216	GGCGCCCAUGAAUAGCAG	D	[1427-
245	920	UCAUUGGGCGCGUGGUCCG	1217	CGGACCAGGCGCCCAUGA	Rh,D	[1434-
246	921	GCUGCGGACGAGGAGGUG	1218	CACCUCUCGUCGCGCAGC	Rh,D	[532-550]
247	922	CGGCAAGCUGCCGAGGUC	1219	GACCUCGGGCAGCUUGCCG	Rh,D	[775-793]
248	923	CCUCAUCAUCCUAGCCC	1220	GGGCAUGAGGAUGAUGAGG	Rh,D,Rt,M	[1027-
249	924	CCAGGCCAUGGCCAAGGAC	1221	GUCCUUGGCCAUGGCCUGG	Rh,D	[394-412]
250	925	GCCAUGGCCAAGGACGAGG	1222	CCUGGUCCUUGGCCAUGGC	Rh,D	[398-416]
251	926	CCACCGACGGCAAGCUGCC	1223	GGCAGCUUGCCGUCGGUGG	D,Rt	[768-786]
252	927	AUGGUGGACAACGUGGCU	1224	AGCCACGGUUGUCCACCAU	Rh,M	[881-899]
253	928	CUUCCGCGACAAGCGCAGC	1225	GCUGCGCUUGUCGCGGAAG	D	[715-733]
254	929	CGCGACGAGGAGGUGCACG	1226	CGUGCACCUCUCGUCGCG	Rh,D	[536-554]
255	930	UGGCCACAAGCUCUCCAG	1227	CUGGAGAGCUUGUGGGCCA	Rh,D,P	[1008-
256	931	GAGCAGCUCGCGACGAGG	1228	CCUCGUCGCGCAGCUGCUC	Rh,D	[527-545]
257	932	UGACCAGGACAUCUACGGG	1229	CCCGUAGAUGUCCUGGUCA	Rt	[1327-
258	933	ACCACCGACGGCAAGCUGC	1230	GCAGCUUGCCGUCGGUGGU	D,Rt	[767-785]
259	934	GAAGGACCUGUACUUGGCC	1231	GGCCAGGUACAGGUCCUUC	Rh,D	[1258-
260	935	CAUUGGGCGCCUGGUCCGG	1232	CCGGACCAGGCGCCAAUG	Rh,D	[1435-
261	936	AUGCACCGGACAGGCCUCU	1233	AGAGGCCUGUCCGGUGCAU	Rh,Rb,Rt,P	[938-956]
262	937	AUCAACUUCGCGACAAGC	1234	GCUUGUCGCGGAAGUUGAU	D	[710-728]
263	938	CAGCUGCGCGACGAGGAGG	1235	CCUCCUCGUCGCGCAGCUG	Rh,D	[530-548]
264	939	CAGAAACACUUGGUGGCG	1236	GCCCAGCCAGGUGUUUCUG	D	[1181-
265	940	CUACGGGCGCGAGGAGCUG	1237	CAGCUCUCGCGCCCGUAG	D,M	[1339-
266	941	CGACGAGGAGGUGCACGCC	1238	GGCGUGCACCUCUCGUCG	D	[538-556]
267	942	UUUGACCAGGACAUCUACG	1239	CGUAGAUGUCCUGUCAAA	Rt	[1325-
268	943	GUCCAUCAACGAGUGGGCC	1240	GGCCACUCGUUGAUGGAC	Rh,Rt,M	[742-760]

[0777]

269	944	AUGACUUCGUGCGCAGCAG	1241	CUGCUGCGCACGAAGUCAU	Rh,Rt,M	[660-678]
270	945	UCCCUAGCUAUUCAUUGGGC	1242	GCCCAAUGAAUAGCAGGGA	D	[1424-
271	946	CUGCGCGACGAGGAGGUGC	1243	GCACCUCCUCGUGCGCAG	Rh,D	[533-551]
272	947	CAAGCUGCCCGAGGUCACC	1244	GGUGACCUCGGGCAGCUUG	Rh,D	[778-796]
273	948	AAGCUGCCCGAGGUCACCA	1245	UGGUGACCUCGGGCAGCUU	Rh,D	[779-797]
274	949	UUCUUCACAGCCACACUGGG	1246	CCCAGUGUGGCUUGAAGAA	Rh,Rb,D	[842-860]
275	950	ACACCUGGCUGGGCUGGGC	1247	GCCCAGCCAGCCAGGUGU	D	[1186-
276	951	UCCAUAACGAGUGGGCCG	1248	CGGCCACUCGUUGAUGGA	Rt,M	[743-761]
277	952	AUCUACGGGCGCGAGGAGC	1249	GCUCUCGCGCCGUGAGAU	D,M	[1337-
278	953	UCGUGCGCAGCAGCAAGCA	1250	UGCUUGCUGCUGCGCACGA	Rh,D,M	[666-684]
279	954	CGACGGCAAGCUGCCCGAG	1251	CUCGGGCAGCUUGCCGUCG	D	[772-790]
280	955	UUCAUUGGGCGCCUGGUCC	1252	GGACCAGGCGCCAAUGAA	Rh,D	[1433-
281	956	UUGACCAAGGACAUCUACGG	1253	CCGUAGAUGUCCUGGUCAA	Rt	[1326-
282	957	CCUGGCCCAAGCUCUCC	1254	GGAGAGCUUGUGGGCCAGG	Rh,D,P	[1006-
283	958	UGAUUCGUGCGCAGCAGC	1255	GCUGCUGCGCACGAAGUCA	Rh,Rt,M	[661-679]
284	959	AUGAUGCACCGGACAGGCC	1256	GGCCUGUCCGGUGCAUCAU	Rh,Rb,Rt,M,P	[935-953]
285	960	CACCGACGGCAAGCUGCCC	1257	GGGCAGCUUGCCGUCGUG	D,Rt	[769-787]
286	961	GACGGCAAGCUGCCCGAGG	1258	CCUGGGCAGCUUGCCGUC	Rh,D	[773-791]
287	962	UACCAAGCCAUUGCCCAAGG	1259	CCUUGGCCAUUGCCUGGUA	Rh,D	[392-410]
288	963	UCCGCGACAAGCGCAGCGC	1260	GCGCUGCGCUUGUCGCGGA	D	[717-735]
289	964	UUCGCGACAAGCGCAGCG	1261	CGCUGCGCUUGUCGCGGAA	D	[716-734]
290	965	AAGGACGUGGAGCGCAGCG	1262	CCGUGCGCUCCAGUCCCUU	Rh,D	[797-815]
291	966	UUCACCAACAAGUGGUGG	1263	CCACCAUCUUGUGGUGGAA	Rh,Rb,D,P	[869-887]
292	967	UACGGGCGCGAGGAGCUGC	1264	GCAGCUCCUCGCGCCGUA	D,M	[1340-
293	968	AAACACCUUGCUGGGCUGG	1265	CCAGCCCAGCCAGGUGUUU	D	[1184-
294	969	AACACCUUGCUGGGCUGGG	1266	CCCAGCCCAGCCAGGUGUU	D	[1185-
295	970	AUUGGGCGCCUGGUCCGGC	1267	GCCGGACAGGCGCCCAAU	Rh,D	[1436-
296	971	ACCACGCGCAAGCUGCCCG	1268	CGGGCAGCUUGCCGUCGGU	D	[770-788]
297	972	UUCGUGCGCAGCAGCAAGC	1269	GCUUGCUGCUGCGCACGAA	Rh,D,M	[665-683]

[0778]

[0779]

표 D: SERPINH1 활성 18+1-량체 siRNA

번호	시열 번호	센스 siRNA	시열 번호	안티센스 siRNA	Other Sp	human-
1	1270	AGCCUUUGUUGCUAUCAAA	1849	UUUGAUAGCAACAAGGCU	Rh	[2117-2135]
2	1271	GCCUAAGGGUGACAAGAU	1850	UAUCUUGUCACCCUAGGC	Rh	[1453-1471]
3	1272	GGCCUAAGGGUGACAAGAA	1851	UUCUUGUCACCCUAGGCC	Rh	[1452-1470]
4	1273	CCUCAAUAGUAUUAUAA	1852	UUUAUGAAUACUGAUUGAG		[1774-1792]
5	1274	GGCGGAUUGAGAAGGAGCA	1853	UGCUCUUCUCAAUCCGCC		[1973-1991]
6	1275	GGCAGUGGAGAACAUCCUA	1854	UAGGAUGUUCUCCACUGCC	Rh	[415-433]
7	1276	GGGUCAGCCAGCCUCUUA	1855	UAAGAGGGCUGGCUGACCC	Rh	[1839-1857]
8	1277	GGGUGACAAGAUGCGAGAA	1856	UUCUCGCAUCUUGUCACCC	Rh,D	[1459-1477]
9	1278	GGACCAGGAGUGGAGAAA	1857	UUUCUCCACUGCCUGGUCC	Rh	[409-427]
10	1279	GAGACACAUGGGUGCUAUA	1858	UAUAGCACCCAUGUGUCUC	Rh,D,Rt,	[1533-1551]

[0780]

11	1280	GUUGGAGCGUGGAAAAAAA	1859	UUUUUUUCCACGCUCCAAC		[2191-2208]
12	1281	GGAACAUGAGCCUUUGUUA	1860	UAACAAAGGCUCAUGUUC	Rh	[2109-2127]
13	1282	GCCAUGUUCUUAAGCCAA	1861	UUGGCUUGAAGAACAUGGC	Rh,Rb,D	[836-854]
14	1283	GGAUUUGAGAAGGAGCUCCA	1862	UGGAGCUCCUUCUCAAUCC		[1976-1994]
15	1284	GGGAUGAACUUUUUGUUUA	1863	UAAACAAAAGUUCAUCC	Rh	[2048-2066]
16	1285	GCCGAGUGAGGCGGAUUA	1864	UAAUCCGCCUCACUGCGGC		[1963-1981]
17	1286	GGACCUUCCAGCUAGAAA	1865	UUUCUAGCUGGGAAGGUCC	Rh	[1639-1657]
18	1287	GACCUUCCAGCUAGAAUA	1866	UAUUCUAGCUGGGAAGGUC	Rh	[1640-1658]
19	1288	CCUGAGAGACCAAUUGAA	1867	UUCAAUUUGGUCACAGG	Rh	[1814-1832]
20	1289	UGGAGAACAUCUGGUGUA	1868	UACACCAGGAUGUUCUCCA	Rh	[420-438]
21	1290	GCCUUUGUUGCUAUAUA	1869	UAUUGAUAGCAACAAAGGC	Rh	[2118-2136]
22	1291	CCGCCUUUGAGUUGGACAA	1870	UUGUCCAACUCAAGGCGG	Rh	[1293-1311]
23	1292	CAGGAGUGGAGAACAUCA	1871	UGAUGUUCUCCACUGCCUG	Rh	[413-431]
24	1293	CACCUGAGAGACCAAUUA	1872	UAAUUUGGUCACAGGUG	Rh	[1812-1830]
25	1294	GGGAAGAUUCAGAAAGA	1873	UCUUCUUCUGCAUCUCC	Rh,Rb,Rt	[1112-1130]
26	1295	GGCAUUGACAAGAACAAA	1874	UUUGUUCUUGUCAUUGGCC	Rh,D	[1213-1231]
27	1296	GCCUUUGAGUUGGACACAA	1875	UUGUGUCCAACUCAAGGC	Rh	[1295-1313]
28	1297	AGCGGACCUUCCAGCUAA	1876	UUAGCUGGGAAGGUCCGCU	Rh	[1636-1654]
29	1298	GAAGAAGCGUGUUGCCAU	1877	UAUGGCAACAGCCUUCUUC	Rt	[1123-1141]
30	1299	ACAAGAUGCGAGACGAGUA	1878	UACUCGUCUCGCAUCUUGU	Rh,Rt	[1464-1482]
31	1300	GAGGCGGAUUGAGAAGGAA	1879	UUCUUCUCAUCCGCCUC		[1971-1989]
32	1301	GGACAACCGUGGUUCAUA	1880	UAUGAAGCCACGGUUGUCC	Rh,M	[886-904]
33	1302	CAUAUUUAUAGCCAGGUAA	1881	UUACCGGCUAUAUAUAUG	Rh	[1788-1806]
34	1303	CGACGACGAGAAGGAAAAA	1882	UUUUUCCUUCUCGUCGUCG		[967-985]
35	1304	CUCACCUUGAGACCAAAA	1883	UUUUGGUCUCACAGGUGAG	Rh	[1810-1828]
36	1305	GCGGCUCCUUGCUAUUCAA	1884	UGAAUAGCAGGAGGCCGC		[1419-1437]
37	1306	AGAACAUCUGGUGUCACA	1885	UGUGACACCAGGAUGUUCU		[423-441]
38	1307	CACACUGGGAUGAGAAUA	1886	UAUUUCUCAUCCAGUGUG	Rh	[852-870]
39	1308	GCUAGAAUUCACUCCAU	1887	UAGUGGAGUGAAUUCUAGC	Rh	[1650-1668]
40	1309	CCUUAUCUUCUAGUGCA	1888	UGCACUAGGAAGAUGAAGG		[1389-1407]
41	1310	UGCUAUCAAUCCAAGAACA	1889	UGUUCUUGGAUUGAUAGCA	Rh	[2126-2144]
42	1311	GGAAGAUGCAGAAAGGA	1890	UCCUUCUUCUGCAUCUCC	Rh,Rb,Rt	[1113-1131]
43	1312	CAUGAGCCUUUGUUGCUAA	1891	UUAGCAACAAAGGCUCAUG	Rh	[2113-2131]
44	1313	GCGGAUUGAGAAGGAGCUA	1892	UAGCUCCUUCUCAAUCCGC		[1974-1992]
45	1314	UGCAGUCCAUAACGAGUA	1893	UACUCGUUGAUGGACUGCA	Rh,Rt,M	[738-756]
46	1315	GCACUGCGGAGAAGUUGAA	1894	UUCAACUUCUCCGAGUGC		[321-339]
47	1316	CCAGGAGUGGAGAACAUA	1895	UAUGUUCUCCACUGCCUGG	Rh	[412-430]
48	1317	GGCAAGAAGGACCUUGUACA	1896	UGUACAGGUCCUUCUUGCC	Rh,D,M	[1253-1271]
49	1318	CUCUACAACUACUACGACA	1897	UGUCGUAGUAGUUGUAGA	Rb	[953-971]
50	1319	CUUCCAGCUAGAAUUCAA	1898	UGAAUUCUAGCUGGGAAG	Rh	[1643-1661]
51	1320	AGGCGGAUUGAGAAGGAGA	1899	UCUCCUUCUCAAUCCGCCU		[1972-1990]
52	1321	GGUCCUAUACCGUGGGUGA	1900	UCACCCACGGUAUAGGACC	Rh	[912-930]
53	1322	GCAAGAAGGACCUGUACCA	1901	UGGUACAGGUCCUUCUUGC	Rh,D,M	[1254-1272]
54	1323	CCGUGGGUGUCAUGAUGAA	1902	UUCAUCAUGACACCCACGG	Rh	[921-939]
55	1324	GAUGCGAGACGAGUUAUA	1903	UUUAACUCGUCUCGCAUC	Rh	[1468-1486]
56	1325	GGCAGUGCUGAGCGCCGAA	1904	UUCGGCGCUCAGCACUGCC		[511-529]

[0781]

57	1326	CAGCUAGAAUUCACUCCAA	1905	UUGGAGUGAAUUCUAGCUG	Rh	[1648-1666]
58	1327	GAGCUUCGCGUGAUGACUUA	1906	UAAGUCAUCAGCGAAGCUC	Rh	[649-667]
59	1328	CUUUGAGUUGGACACAGAA	1907	UUCUGUGUCCAACUCAAAG	Rh	[1297-1315]
60	1329	GGUGGACAACCGUGGCUUA	1908	UAAGCCACGGUUGUCCACC	Rh,M	[883-901]
61	1330	GCCUCAUCAUCCUCAUGCA	1909	UGCAUGAGGAUGAUGAGGC	Rh,D,Rt	[1026-1044]
62	1331	ACCAGGCAGUGGAGAACAA	1910	UUGUUCUCCACUGCCUGGU	Rh	[411-429]
63	1332	CCUGCCUCAAUAGUAUUA	1911	UAAUACUGAUUGAGGCAGG		[1770-1788]
64	1333	GAUCAAGCCUGCCUCAAUA	1912	UAUUGAGGCAGGCUUGAUC	Rh	[1763-1781]
65	1334	CAGACUCUGGUCAAGAAGA	1913	UCUUCUUGACCAAGUCUG	Rh	[2011-2029]
66	1335	CGCGCUGCAGUCCAUCAAA	1914	UUUGAUGGACUGCAGCGCG	Rh,Rt	[733-751]
67	1336	CUGGCACUGCGGAGAAGUA	1915	UACUUCUCCGAGUGCCAG		[318-336]
68	1337	CCAGCUCUAUCCAACCUA	1916	UAGGUUGGGAUAGAGCUG		[1885-1903]
69	1338	AGGGUGUGUGGAGGUGAA	1917	UUCACCUCCACCACCCU	Rh,D	[1152-1170]
70	1339	AGUGAGGCGGAUUGAGAAA	1918	UUUCUCAAUCCGCCUCACU		[1968-1986]
71	1340	CGACAGCCUCCUACAA	1919	UGUUGUAGAGGCCUGUCCG	Rh,Rb,Rt	[944-962]
72	1341	CGACGAGAAGGAAAAGCUA	1920	UAGCUUUUCCUUCGUCG	Rh	[970-988]
73	1342	AGGCCAAGGCAGUGCUGAA	1921	UUCAGCACUGCCUUGGCCU	Rh	[504-522]
74	1343	GCCUCAGGGUGCACACAGA	1922	UCUGUGUGCACCUGAGGC		[1488-1506]
75	1344	GGAUGAGAAAUCCACCAA	1923	UUGGUGGAAUUCUCAUCC	Rh	[859-877]
76	1345	AGAAGGAAAAGCUGCAAAA	1924	UUUUGCAGCUUUUCCUUCU	Rh	[975-993]
77	1346	AGCUCUAUCCCAACCUUA	1925	UAGAGGUUGGGAUAGAGC	Rh	[1887-1905]
78	1347	UGACAAGAUGCGAGACGAA	1926	UUCGUCUCGCAUCUUGUCA	Rh	[1462-1480]
79	1348	AGAAGGAGCUCCAGGAGA	1927	UCUCUGGGAGCUCCUUCU		[1982-2000]
80	1349	CCUUCUACCCUGAGAGACA	1928	UGUCUCACAGGUGAGAAGG	Rh	[1806-1824]
81	1350	GGCUUCUGGGCAGACUUA	1929	UAGAGUCUGCCCAGAAGCC	Rh	[2001-2019]
82	1351	CCAGCCUAUCAUCCUCAA	1930	UUGAGGAUGAUGAGGCUG	Rh,D,Rt	[1023-1041]
83	1352	CCAAAGGCUCUGAGACAA	1931	UUGUCUCAGGAGCCUUUGG		[1521-1539]
84	1353	GGACCUGGGCCAUAAGUCAA	1932	UUGACUAUGGCCAGGUCC		[1722-1740]
85	1354	GGGUGUCAUGAUGAUGCAA	1933	UUGCAUCAUCAUGACACCC	Rh	[925-943]
86	1355	GUACCAGCCUUGGAUACUA	1934	UAGUAUCCAAGGCUGGUAC	Rh	[1572-1590]
87	1356	GGCUGUUGCCAUCUCCUUA	1935	UAAGGAGAUGGCAACAGCC		[1129-1147]
88	1357	CGCAGUGAGGCGAUUGAA	1936	UUCAAUCCGCCUCACUGCG		[1965-1983]
89	1358	CCAAGGACUGGAGCGCAA	1937	UUGCGCUCCACGUCCUUGG	Rh,D	[795-813]
90	1359	GGCUCCUGAGACACAUGGA	1938	UCCAUGUGUCUACAGGAGCC	D	[1526-1544]
91	1360	GCUGCAGUCCAUAACGAA	1939	UUCGUUGAUGGACUGCAGC	Rh,Rt	[736-754]
92	1361	CCAGGUACCUUCUACCUA	1940	UAGGUGAGAAGGUACCUGG	Rh	[1799-1817]
93	1362	GCAGCGCGCUGCAGUCCAA	1941	UUGGACUGCAGCGCGCUGC	Rh,Rt	[729-747]
94	1363	GAGACCAAUUGAGCUAGA	1942	UCUAGCUCAAUUGGUCUC	Rh	[1819-1837]
95	1364	GCCGCCGAGGUGAAGAAAA	1943	UUUUCUUCACCUCCGCGGC		[281-299]
96	1365	GCAGACUCUGGUCAAGAAA	1944	UUUCUUGACCAGAGUCUGC	Rh	[2010-2028]
97	1366	CUAGAAUUCACUCCACUUA	1945	UAAGUGGAGUGAAUUCUA	Rh	[1651-1669]
98	1367	GCAGUGGAGAACAUCUGA	1946	UCAGGAUGUUCUCCACUGC	Rh	[416-434]
99	1368	CGCAUGUCAGGCAAGAAGA	1947	UCUUCUUGCCUGACAUGCG	Rh,D	[1244-1262]
10	1369	CGGAUUGAGAAGGAGCUCA	1948	UGAGCUCCUUCUCAAUCCG		[1975-1993]
10	1370	AGGUGAGGUACCAACCUUA	1949	UAAGGCUUGGUACCUACCU	Rh	[1565-1583]
10	1371	CCACACUGGGAUGAGAAAA	1950	UUUUCUCAUCCAGUGUGG	Rh	[851-869]

[0782]

10	1372	GCCAUUGACAAGAACAAGA	1951	UCUUGUUCUUGUCAUUGGC	Rh,D	[1214-1232]
10	1373	GCGCUGCAGUCCAUAACA	1952	UGUUGAUGGACUGCAGCGC	Rh,Rt	[734-752]
10	1374	CUCCCAACUAUAAAACUAA	1953	UUAGUUUUUAUGUUGGGA	Rh	[1903-1921]
10	1375	GGUGACAAGAUGCGAGACA	1954	UGUCUCGCAUCUUGUCACC	Rh	[1460-1478]
10	1376	GGCCGACUUGUCACGCAUA	1955	UAUGCGUGACAAGUCGGCC	Rh	[1231-1249]
10	1377	CCUAAGGGUGACAAGAUGA	1956	UCAUCUUGUCACCCUUAGG	Rh	[1454-1472]
10	1378	UGAGACACAUGGGUGCUAA	1957	UUAGCACCAUGUGUCUCA	Rh,D,Rt	[1532-1550]
11	1379	GGGUGGAAAAACAGACCGA	1958	UCGGUCUGUUUUUCCACCC		[1601-1619]
11	1380	GGUGGAGGUGACCCAUGAA	1959	UUC AUGGGUACCUCCACC	Rh,Rt,M	[1159-1177]
11	1381	CUUUGACCAGGACAUCUAA	1960	UUAGAUGUCCUGGUCAAAG	Rh,Rt	[1324-1342]
11	1382	GAACAUGAGCCUUUGUUGA	1961	UCAACAAAGGCUCAUGUUC	Rh	[2110-2128]
11	1383	AGCCUUGGAUACUCCAUGA	1962	UCAUGGAGUAUCCAAGGCU	Rh	[1577-1595]
11	1384	GGAGGUGACCCAUGACCUA	1963	UAGGUAUGGGUACCUCC	Rh,Rt,M	[1162-1180]
11	1385	AGAACAAGCCUGCCUCAA	1964	UUUGAGGCAGGCUUGAUCU	Rh	[1762-1780]
11	1386	GCCCAAGGGUGUGGUGGAA	1965	UUCACCAACCCUUGGGC	Rh,D	[1147-1165]
11	1387	AGAACAAGGCCGACUUGUA	1966	UACAAGUCGGCCUUGUUCU	Rh	[1224-1242]
11	1388	GUGGCUUAUGGUGACUCA	1967	UGAGUACCAUGAAGCCAC	Rh	[894-912]
12	1389	CUCCUGAGACACAUGGGUA	1968	UACCCAUGUGUCUAGGAG	D	[1528-1546]
12	1390	CAGCCUUGGAUACUCCAUA	1969	UAUGGAGUAUCCAAGGCUG	Rh	[1576-1594]
12	1391	AAGGCUCCUGAGACACUA	1970	UAUGUGUCUCAGGAGCCU	D	[1524-1542]
12	1392	AGAAGAAGGCUUGGCCAA	1971	UUGGCAACAGCCUUCUUCU	Rt	[1122-1140]
12	1393	CUACUACGACGACGAGAAA	1972	UUUCUCGUCGUGUAGUAG	Rb	[961-979]
12	1394	CCUUGUUGCUAUAUAUA	1973	UGAUUGAUAGCAACAAAGG	Rh	[2119-2137]
12	1395	AGGCAGUGGAGAACAUCCA	1974	UGGAUGUUCUCCACUGCCU	Rh	[414-432]
12	1396	CCAUCACGUGAGCCUCUA	1975	UAGAGGCUCACGUGAUGG	Rh	[1045-1063]
12	1397	AGCUCUCCAGCCUCAUCAA	1976	UUGAUGAGGCUUGGAGAGCU	Rh,D,Rt	[1017-1035]
12	1398	GGCUCCUGCUAUUUAUA	1977	UAAUGAAUAGCAGGGAGCC	D	[1421-1439]
13	1399	GGGAACAUGAGCCUUUGUA	1978	UACAAAGGCUCAUGUUCUCC	Rh	[2108-2126]
13	1400	GGGCCAUAGUCAUUCUGCA	1979	UGCAGAAUGACUAUGGCC		[1728-1746]
13	1401	CCAAAGAGCAGCUGAAGAA	1980	UUCUUCAGCUGCUCUUUGG	Rh,Rb,P	[1086-1104]
13	1402	GACGAGAAGGAAAAGCUGA	1981	UCAGCUUUUCCUUCUCGUC	Rh	[971-989]
13	1403	GGGCUUCUGGGCAGACUCA	1982	UGAGUCUGCCCAGAAGCCC	Rh	[2000-2018]
13	1404	CAAGGACCAGGCAGUGGAA	1983	UUCACUGCCUGGUCCUUG	Rh	[406-424]
13	1405	CUGUGAGACCAAUUGAGA	1984	UCUCAAUUUGGUCUCACAG	Rh	[1815-1833]
13	1406	GACUGAGGCCAUUGACAAA	1985	UUUGUCAUUGGCCUCAGUC	Rh	[1207-1225]
13	1407	GACUUGUCACGCAUGUCAA	1986	UUGACAUGCGUGACAAGUC	Rh	[1235-1253]
13	1408	GAGGUGAGGUACCAGCCUA	1987	UAGGCUUGGUACCUACCUC		[1564-1582]
14	1409	CAGAUACCAUGAUGCUGAA	1988	UUCAGCAUCAUGGUAUCUG	Rh	[1681-1699]
14	1410	AGGCAAGAAGGACCUGUAA	1989	UUACAGGUCCUUCUUGCCU	Rh,D	[1252-1270]
14	1411	CUGGGAUGAGAAAUCCAA	1990	UUGGAAUUUCUAUCCAG	Rh	[856-874]
14	1412	AGGUACCAGCCUUGGAUAA	1991	UUAUCCAAGGCUUGUACCU	Rh	[1570-1588]
14	1413	CAGCCAGCCCUUCUCUGAA	1992	UUCAGAAAGGGCUGGCUG		[1843-1861]
14	1414	GUGUCAUGAUGACCA	1993	UGGUGCAUCAUGACAC	Rh	[927-945]
14	1415	CCUCUACAACUACGAA	1994	UUCGUAGUAGUUGUAGAG	Rb,D	[952-970]
14	1416	CCGCCGAGGUGAAGAAACA	1995	UGUUUCUUCACCUCCGCGG	Rh	[282-300]
14	1417	GCUAUCAAUCCAAGAACUA	1996	UAGUUCUUGGAUUGAUAGC	Rh	[2127-2145]

[0783]

14	1418	AGCCUGCCUCAACUGAUA	1997	UUACUGAUUGAGGCAGGCU		[1768-1786]
15	1419	GGUCCGGCCUAAGGGUGAA	1998	UUCACCCUUAGCCGGACC	Rh	[1447-1465]
15	1420	GAAGGAAAAGCUGCAAAUA	1999	UAUUUGCAGCUUUUCCUUC	Rh	[976-994]
15	1421	GGCCUCUACAACUACUACA	2000	UGUAGUAGUUGUAGAGGCC	Rb,D	[950-968]
15	1422	UGUUUUUCAAAGCCACACUA	2001	UAGUGUGGCUUGAAGAACA	Rh,Rb,D	[840-858]
15	1423	GGCCAAGGCAGUGCUGAGA	2002	UCUCAGCACUGCCUUGGCC	Rh	[505-523]
15	1424	AGAAAUUCCACCACAAGAA	2003	UUCUUGUGGUGGAUUUCU	Rh	[864-882]
15	1425	CUGCAGUCCAUAACGAGA	2004	UCUCGUUGAUGGACUGCAG	Rh,Rt,M	[737-755]
15	1426	CCAGCGUGUUCACGCCAA	2005	UUGGCGUGGAACACGCUUG		[1275-1293]
15	1427	GCUCCCUCCUGCUUCUCAA	2006	UUGAGAAGCAGGAGGGAGC		[234-252]
15	1428	CCGGACAGGCCUCUACAAA	2007	UUUGUAGAGGCCUGUCCGG	Rh,Rb,Rt	[943-961]
16	1429	CCCAUCACGUGGAGCCUCA	2008	UGAGGCUCCACGUGAUGGG	Rh	[1044-1062]
16	1430	CCGGCCUAAGGGUGACAAA	2009	UUUGUACCCUUAGGCCGG	Rh	[1450-1468]
16	1431	CCUAUACCGUGGGUUCUAA	2010	UUGACACCCACGUAUAGG	Rh,D,P	[915-933]
16	1432	CAGUGGAGAACAUCCUGGA	2011	UCCAGGAUGUUCUCCACUG	Rh	[417-435]
16	1433	CACUGGAUGAGAAAUAUA	2012	UGAAUUUCUACUCCAGUG	Rh	[854-872]
16	1434	AUCCAAAGGCUCUGAGAA	2013	UUCUCAGGAGCCUUUGGAU		[1519-1537]
16	1435	UGAGAAAUUCCACCACAAA	2014	UUUGUGGUGGAUUUCUCA	Rh	[862-880]
16	1436	GGUGGAAAAACAGACCGGA	2015	UCCGGUCUGUUUUUCCACC		[1602-1620]
16	1437	GCUGGGCAGCCGACUGUAA	2016	UUACAGUCGGUCGCCAGC		[616-634]
16	1438	CCAUAGUCAUUCUGCUGA	2017	UCAGGCAGAAUGACUAUGG		[1731-1749]
17	1439	GCACCGGACAGGCCUCUAA	2018	UUAGAGGCCUGUCCGGUGC	Rh,Rb,Rt	[940-958]
17	1440	GUUGGACACAGAUGGCAAA	2019	UUUGCCAUCUGUGCCAAC		[1303-1321]
17	1441	GCCUGCCUCAUACAGUAUA	2020	UAUACUGAUUGAGGCAGGC		[1769-1787]
17	1442	GAUCAACUUCGCGACAAA	2021	UUUGUCGCGGAAGUUGAUC	D	[709-727]
17	1443	GGCCGAGUGAGGCGGAUA	2022	UAUCCGCCUCACUGCGGCC		[1962-1980]
17	1444	CUGCGGAGAAGUUGAGCCA	2023	UGGCUCAACUUCUCCGCAG		[324-342]
17	1445	GCAUCCAAAGGCUCUGAA	2024	UUCAGGAGCCUUUGGAUGC		[1517-1535]
17	1446	GCUUCUGGGCAGACUCUGA	2025	UCAGAGUCUGCCCAGAAGC	Rh	[2002-2020]
17	1447	CCAGCCCUUCUUGACACA	2026	UGUGUCAGAAGAGGGCUGG		[1846-1864]
17	1448	GCUCUAUCCCAACUCUCA	2027	UGAGAGGUUGGGAUAGAG	Rh	[1888-1906]
18	1449	GGACGUGGAGCGCACGGAA	2028	UUCGUGCGCUCACGUCC	Rh,D	[799-817]
18	1450	CCAAGGCAGUGCUGAGCGA	2029	UCGUCAGCACUGCCUUGG	Rh	[507-525]
18	1451	GCAGAAGAAGCUGUUGCA	2030	UGCAACAGCCUUCUUCUGC	Rt	[1120-1138]
18	1452	GACAUUUUGUUGGAGCGUA	2031	UACGCUCCAACAAAUGUC		[2183-2201]
18	1453	CGAGCACUCCAAGAUCAAA	2032	UUUGAUCUUGGAGUGCUCG	Rh,D	[697-715]
18	1454	UCAUGAUGAUGACCCGAA	2033	UUCGGUGCAUCAUCAUGA	Rh	[930-948]
18	1455	CCUGCUUCUCAGCGCCUUA	2034	UAAGGCGCUGAGAAGCAGG		[241-259]
18	1456	CCCAACCUUCUCCACUAA	2035	UUAGUUGGGAGAGGUUGG	Rh	[1895-1913]
18	1457	UGGGCAGACUCUGGUCAAA	2036	UUUGACCAGAGUCUGCCA	Rh	[2007-2025]
18	1458	CUCUGGUCAAGAAGCAUCA	2037	UGAUGCUUCUUGACCAGAG	Rh	[2015-2033]
19	1459	GAGCCUCUCGAGCGCCUUA	2038	UAAGGCGCUCGAGAGGCUC		[1055-1073]
19	1460	AGAAGGCUGUUGCCAUCUA	2039	UAGAUGGCAACAGCCUUCU	Rt	[1125-1143]
19	1461	CCUUGCUAGUCAACGCCAA	2040	UUGGCGUUGACUAGCAGGG	Rh	[822-840]
19	1462	GCCUUCAGCUUGUACCAGA	2041	UCUGGUACAAGCUGAAGGC		[380-398]
19	1463	GCUGCUAACCAAGAGCAA	2042	UUGCUCUUUGGUUAGCAGC		[1078-1096]

[0784]

19	1464	CCCACAAGCUCUCCAGCCA	2043	UGGCUGGAGAGCUUGUGGG	Rh,D,P	[1011-1029]
19	1465	GCUCCUGCUAUUCAUUGA	2044	UCAAUGAAUAGCAGGGAGC	D	[1422-1440]
19	1466	GUUCUUCAAAGAUAGGGAA	2045	UUCUUUAUCUUUGAAGAAC		[2083-2101]
19	1467	GUCAGCCAGCCUCUUCUA	2046	UAGAAGAGGGCUGGCUGAC	Rh	[1841-1859]
19	1468	GCGGGACACCCAAAGCGGA	2047	UCCGCUUUGGGUGUCCCGC		[1405-1423]
20	1469	AGCGCAGCGCGUGCAGUA	2048	UACUGCAGCGCGUGCGCU	Rh,Rt	[726-744]
20	1470	CCGGAAACUCCACAUCUA	2049	UAGGAUGUGGAGUUUCCGG		[1701-1719]
20	1471	CCAUUGACAAGAACAAGGA	2050	UCCUUGUUCUUGUCAUUGG	Rh,D	[1215-1233]
20	1472	GGACAUCUACGGGCGCGAA	2051	UUCGCGCCCGUAGAUGUCC	D	[1333-1351]
20	1473	GACACAUGGGUGCUAUUGA	2052	UCAAUAGCACCAUGUGUC	Rh,Rt,M	[1535-1553]
20	1474	CCUGGCACUGCGGAGAAGA	2053	UCUUCUCCGCAGUGCCAGG		[317-335]
20	1475	GGGCCUGACUGAGGCCAUA	2054	UAUGGCCUCAGUCAGGCC	Rt	[1201-1219]
20	1476	ACACUGGGAUGAGAAAUUA	2055	UAAUUUCUAUCCAGUGU	Rh	[853-871]
20	1477	GGUCAGCCAGCCUCUUA	2056	UGAAGAGGGCUGGCUGACC	Rh	[1840-1858]
20	1478	GUGAGGCGGAUUGAGAAGA	2057	UCUUCUCAAUCCGCCUAC		[1969-1987]
21	1479	UCACCUGUGAGACCAAUUA	2058	UAUUUGGUCACAGGUGA	Rh	[1811-1829]
21	1480	AGCUGCAAUUCGUGGAGAA	2059	UUCUCCACGAUUUGCAGCU	Rh	[984-1002]
21	1481	GGUGCACACAGGAUGGCAA	2060	UUGCCAUCUGUGUGACC	Rh	[1495-1513]
21	1482	GGGUGUGGUGGAGGUGACA	2061	UGUCACCUCCACCACACC	Rh,D	[1153-1171]
21	1483	CCAGCCUUGGAUACUCCAA	2062	UUGGAGUAUCCAAGGCUGG	Rh	[1575-1593]
21	1484	CCACAAGCUCUCCAGCCUA	2063	UAGGCUGGAGAGCUUGUGG	Rh,D,P	[1012-1030]
21	1485	AAAGGCUCUGAGACACAA	2064	UUGUGUCUAGGAGCCUUU		[1523-1541]
21	1486	AGGAAAAGCUGCAAUUGA	2065	UCGAUUUGCAGCUUUUCCU	Rh	[978-996]
21	1487	CGCAGCAGCUCUGGACACA	2066	UGUGCCAGGAGCUGCUGCG		[307-325]
21	1488	GGUGUCAUGAUGACACA	2067	UGUGCAUCAUGACACC	Rh	[926-944]
22	1489	CCUUCUUGACACUAAAAA	2068	UUUUUAGUGUCAGAAGAG		[1851-1869]
22	1490	AGCUAGAAUUCUCCACACA	2069	UGUGGAGUGAAUUCUAGCU	Rh	[1649-1667]
22	1491	CGCUGGGCGGCAAGGCAGAA	2070	UUCGCCUUGCCGCCAGCG		[474-492]
22	1492	GGCCUGGCCUUCAGCUUGA	2071	UCAAGCUGAAGGCCAGGCC		[374-392]
22	1493	AGACACAUGGGUGCUAUUA	2072	UAAUAGCACCAUGUGUCU	Rh,Rt,M	[1534-1552]
22	1494	CGUGGGUGUCAUGAUGAUA	2073	UAUCAUCAUGACACCCACG	Rh	[922-940]
22	1495	GUGGGUGUCAUGAUGAUGA	2074	UCAUCAUCAUGACACCCAC	Rh	[923-941]
22	1496	GAGAAGGAGCUCCAGGAA	2075	UUCUGGGAGCUCCUUCUC		[1981-1999]
22	1497	GACUCUGGUCAAGAAGCAA	2076	UUGCUUCUUGACCAGAGUC	Rh	[2013-2031]
22	1498	CACUAAAACACCUCAGCUA	2077	UAGCUGAGGUGUUUUAU		[1861-1879]
23	1499	GGAGGCAUCCAAAGGCUCA	2078	UGAGCCUUGGAUGCCUCC		[1513-1531]
23	1500	GACCCAGCUCAGUGAGCUA	2079	UAGCUCACUGAGCUGGGUC		[636-654]
23	1501	CCAUGACCUGCAGAAACAA	2080	UUGUUUCUGCAGGUCAUGG	Rh,Rt,M	[1171-1189]
23	1502	AGAUGCAGAAGAAGGCUGA	2081	UCAGCCUUCUUGCAUCU	Rh,Rt,M	[1116-1134]
23	1503	CAGCAAGCAGCACUACAAA	2082	UUUGUAGUGCUGCUUGCUG	Rh,D	[676-694]
23	1504	CAAGCUCUCCAGCCUCAUA	2083	UAUGAGGCUGGAGAGCUUG	Rh,D,M,P	[1015-1033]
23	1505	UGCAGAAGAAGGCUGUUGA	2084	UCAACAGCCUUCUUGCA	Rt	[1119-1137]
23	1506	GGCGCAGGAGCUGCGCAA	2085	UUGCGCAGCUCUCCGCC	Rh,D,M	[1344-1362]
23	1507	GGUACCAGCCUUGGAUACA	2086	UGUAUCCAAGGCUGGUACC	Rh	[1571-1589]
23	1508	GCAGCCGACUGACGGACA	2087	UGUCCGUACAGUCGGCUGC		[621-639]
24	1509	CAGCCUCAUAUCCUCAUA	2088	UAUGAGGAUGAUGAGGCU	Rh,D,Rt	[1024-1042]

[0785]

24	1510	GCCACCGCCUUUGAGUUGA	2089	UCAACUCAAGGCGGUGGC	Rh	[1289-1307]
24	1511	AGAAGGACCUGUACCGGA	2090	UCCAGGUACAGGUCCUUCU	Rh,D	[1257-1275]
24	1512	GGUGAAGAAACCUGCAGCA	2091	UGCUGCAGGUUUCUUCACC	Rh	[289-307]
24	1513	GUACCUUCUACCUGUGAA	2092	UUCACAGGUGAGAAGGUAC	Rh	[1803-1821]
24	1514	GGCCAAGGACCAGGCAGUA	2093	UACUGCCUGGUCCUUGGCC	Rh	[403-421]
24	1515	GGCGCAAGGCGACCACGA	2094	UCGUGGUCGCCUUGCCGCC		[479-497]
24	1516	AGCACUCCAAGAUCAACUA	2095	UAGUUGAUCUUGGAGUGCU	Rh,D	[699-717]
24	1517	AUAUUUAUAGCCAGGUACA	2096	UGUACCUGGCUAUAUAU	Rh	[1789-1807]
24	1518	GGCAGCCGACUGACGGAA	2097	UUCCGUACAGUCGGCUGCC		[620-638]
25	1519	GUCACGCAUGUCAGGCAAA	2098	UUUGCCUGACAUGCGUGAC	Rh,D	[1240-1258]
25	1520	GACAGGCCUCUACAACUAA	2099	UUAGUUUGUAGAGGCCUGUC	Rh,Rb,Rt	[946-964]
25	1521	GAUGCAGAAGAAGCGUGUA	2100	UACAGCCUUCUUCUGCAUC	Rh,Rt,M	[1117-1135]
25	1522	ACCCAUGACCUGCAGAAAA	2101	UUUUCUGCAGGUCAUGGGU	Rh,Rt,M	[1169-1187]
25	1523	GGCUUCAUGGUGACUCGGA	2102	UCCGAGUCACCAUGAAGCC	Rh	[896-914]
25	1524	UGCCUCAAUCAUAUUCAA	2103	UUGAAUACUGAUUGAGGCA		[1772-1790]
25	1525	GUUCUUCAAGCCACACUGA	2104	UCAGUGUGGCUUGAAGAAC	Rh,Rb,D	[841-859]
25	1526	ACUCCAAGAUCAACUCCA	2105	UGGAAGUUGAUUCUGGAG	Rh,D,Rt	[702-720]
25	1527	GCUGUUCUACGCCGACCAA	2106	UUGGUCGGCGUAGAACAGC	Rh	[1369-1387]
25	1528	UAGUCAACGCCAUGUUCUA	2107	UAGAACAUGGCGUUGACUA	Rh	[828-846]
26	1529	CCGUGUGCCUGAGCGGACA	2108	UGUCCGUCACGGCACACGG	Rh	[1625-1643]
26	1530	AGGCCUCUACAACUACUAA	2109	UUAGUAGUUGUAGAGGCCU	Rh,Rb,D	[949-967]
26	1531	GUUCUAUGGUGACUCGGUA	2110	UACCGAGUCACCAUGAAGC	Rh	[897-915]
26	1532	GGUCAAGAAGCAUCGUGUA	2111	UACACGAUGCUUCUUGACC	Rh	[2019-2037]
26	1533	CUGCGAGCACUCCAAGAAU	2112	UAUCUUGGAGUGCUCGCAG	Rh,D	[694-712]
26	1534	GUCCUAUACCGUGGGUGUA	2113	UACACCCACGGUAUAGGAC	Rh	[913-931]
26	1535	GGCCUGACUGAGGCCAUUA	2114	UAAUGGCCUCAGUCAGGCC	Rh	[1202-1220]
26	1536	CACUCCAAGAUCAACUUA	2115	UGAAGUUGAUCUUGGAGU	Rh,D,Rt	[701-719]
26	1537	GCGUCGACGCCAAGGCAA	2116	UUGCCUUGGCCUGCGACGC		[497-515]
26	1538	AAGGGUGACAAGAUGCGAA	2117	UUCGCAUCUUGUACCCUU	Rh,D	[1457-1475]
27	1539	CAAGCUGUUCUACGCCGAA	2118	UUCGGCGUAGAACAGCUUG	Rh	[1366-1384]
27	1540	CCUGCUAGUCAACGCCUA	2119	UAUGGCGUUGACUAGCAGG	Rh	[823-841]
27	1541	CCAAGGGUGUGGUGGAGGA	2120	UCCUCCACCACCCUUGG	Rh,D	[1149-1167]
27	1542	CACACAGG AUGCAGGAGA	2121	UCUCCUGCCAUCUGUGUG	Rh	[1499-1517]
27	1543	UCCUGAGACAUUGGGUGA	2122	UCACCCAUGUGUCUCAGGA	D,Rt,M	[1529-1547]
27	1544	CUACAACUACUACGACGAA	2123	UUCGUCGUAGUAGUUGUAG	Rb	[955-973]
27	1545	GACAAGAUGCGAGACGAGA	2124	UCUCGUCUGCAUCUUGUC	Rh,Rt	[1463-1481]
27	1546	CCUGGAAGCUGGGCAGCCA	2125	UGGCGGCCAGCUCCAGG		[609-627]
27	1547	CUUCAAGCCACACUGGGAA	2126	UUCCCAGUGUGGCUUGAAG	Rh,Rb,D	[844-862]
27	1548	GCGAGACGAGUUUAUGGGA	2127	UCCCUAUAACUCGUCUCGC	Rh	[1471-1489]
28	1549	GAAGCUGGGCAGCCGACUA	2128	UAGUCGGCUGCCAGCUUC		[613-631]
28	1550	GUGCCUGAGCGGACCUUA	2129	UGAAGGUCCGUCAGGCAC	Rh	[1629-1647]
28	1551	GGUGACCCAUGACCUCAA	2130	UUGCAGGUCAUGGGUACC	Rh,Rt,M	[1165-1183]
28	1552	AUGAGCCUUUGUUGCUAUA	2131	UAUAGCAACAAAGGCUCAU	Rh	[2114-2132]
28	1553	CAACUACUACGACGACGAA	2132	UUCGUCGUCGUAGUAGUUG	Rb	[958-976]
28	1554	GCUGCGUCACUCAGCAAA	2133	UUUGCUGAGUGAGCGCAGC	Rh	[571-589]
28	1555	GAGAACAUCUGGUGUCAAA	2134	UUGACACCAGGAUGUUCUC		[422-440]

[0786]

28	1556	CCCAAGCUGUUCUACGCCA	2135	UGGCGUAGAACAGCUUGGG	Rh	[1364-1382]
28	1557	CAGCUCUAUCCCAACCUCU	2136	UGAGGUUGGGAUAGAGCU		[1886-1904]
28	1558	UGAGCUUCGUGAUGACUA	2137	UAGUCAUCAGCGAAGCUCA	Rh	[648-666]
29	1559	CCCAAGGCGGCCACGCUUA	2138	UAAAGCGUGGCCGCUUGGG	Rh	[341-359]
29	1560	CUAUACCGUGGGUGUCAUA	2139	UAUGACACCCACGGUAUAG	Rh	[916-934]
29	1561	CAUUGACAAGAACCAAGGCA	2140	UGCCUUGUUCUUGUCAUUG	Rh,D	[1216-1234]
29	1562	GGACCCAGCUCAGUGAGCA	2141	UGCUCACUGAGCUGGGUCC		[635-653]
29	1563	GACGACGAGAAAGAAAAGA	2142	UCUUUCCUUCUCGUCGUC	Rh	[968-986]
29	1564	GCGGCAAGGCGACACGGA	2143	UCCGUGGUGCCUUGCCGC		[480-498]
29	1565	GGGACACCCAAAGCGCUA	2144	UAGCCGCUUUGGUGUCCC		[1407-1425]
29	1566	GGGAGGUGAGGUACCAGCA	2145	UGCUGGUACCUCACCUC		[1562-1580]
29	1567	GCAGCACUACAACUGCGAA	2146	UUCGCAGUUGUAGUGCUGC	Rh,D	[682-700]
29	1568	GCGCAACGUGACUGGAAA	2147	UUUCCAGGUCACGUUGCGC	M	[598-616]
30	1569	GGGUGGGGUGACUGAGA	2148	UCUCAGUCAGGCCACGCC		[1196-1214]
30	1570	CCUGAGCGGACCUUCCAA	2149	UUGGGAAGGUCCGUCAGG	Rh	[1632-1650]
30	1571	GCAGCUGAAGAUUGGAUA	2150	UAUCCAGAUUUUAGCUGC	Rh,D	[1093-1111]
30	1572	AGUGGAGAACAUCUGGUA	2151	UACCAGGAUUGUUCUCCAU	Rh	[418-436]
30	1573	GCAAGCAGCACUACAACUA	2152	UAGUUGUAGUGCUGCUUGC	Rh,D	[678-696]
30	1574	AGCUCAGUGAGCUUCGUA	2153	UAGCGAAGCUCACUGAGCU		[641-659]
30	1575	CCGACUUGUCACGCAUGUA	2154	UACAUGCGUGACAAGUCGG	Rh	[1233-1251]
30	1576	CCGAGGUCACCAAGGACGA	2155	UCGUCCUUGGUGACCCUGG	Rh,D	[786-804]
30	1577	GGAGCCUCUCGAGCGCUA	2156	UAGGCGCUCGAGAGGCUCC		[1054-1072]
30	1578	GGCCGCGCAGACCACCGAA	2157	UUCGGUGGUCUGCGCGGCC		[757-775]
31	1579	GGAAACUCCACAUCUGUA	2158	UACAGGAUGUGGAGUUUCC	Rh	[1703-1721]
31	1580	CAAGCGGGUCCUCUGUAA	2159	UUAGCAGGGAGCCGCUUUG		[1415-1433]
31	1581	GCUCUGAGACACAUGGGA	2160	UCCCAUGUGUCUCAGGAGC	D	[1527-1545]
31	1582	CCUGGGCAUAUGCAUUA	2161	UGAAUGACUAUGGCCAAGG		[1725-1743]
31	1583	CCUGGAGCCUCGAGCGGA	2162	UCGCGCAGAGAGGCUCCACG		[1051-1069]
31	1584	CCUCUGCUUCUCAGCGCA	2163	UGCUGGAGAAGCAGGAGG		[238-256]
31	1585	AGUCCAGAUCAAGCCUGA	2164	UCAGGCUUGAUCUGGACU	Rh	[1756-1774]
31	1586	UACCGUGGGUGUCAUGUA	2165	UAUCAUGACACCCACGGUA	Rh	[919-937]
31	1587	GCCAGCCCUUCUGACAA	2166	UUGUCAGAAGAGGGCUGGC		[1845-1863]
31	1588	CCGAGGUGAAGAAACUGA	2167	UCAGGUUUCUACCCUGG	Rh,Rt	[285-303]
32	1589	UCCUGGCACUGCGGAGAAA	2168	UUUCUCCGAGUGCCAGGA		[316-334]
32	1590	CCCGAAACUCCACAUCCA	2169	UGGAUGUGGAGUUUCCGGG		[1700-1718]
32	1591	ACUCUGGUCAAGAAGCAUA	2170	UAUGCUUCUUGACCAGAGU	Rh	[2014-2032]
32	1592	CCAGAUACCAUGAUGCUA	2171	UAGCAUCAUGGUUUCUGGG	Rh	[1679-1697]
32	1593	CCUGAGACACAUGGGUGCA	2172	UGCACCAUGUGUCUCAGG	D,Rt,M	[1530-1548]
32	1594	GCACUACAACUGCGAGCAA	2173	UUGCUCGCAGUUGUAGUC	Rh,D	[685-703]
32	1595	CCACAAGAUUGGAGACAAA	2174	UUUGUCCACCAUCUUGUGG	Rh,Rb,M	[874-892]
32	1596	GGACACAGAUGGCAACCCA	2175	UGGGUUGCCAUCUGUGUCC		[1306-1324]
32	1597	GAAAAGCUGCUAACCAAAA	2176	UUUUGGUUAGCAGCUUUC		[1073-1091]
32	1598	ACUACAACUGCGAGCACUA	2177	UAGUGCUCGCAGUUGUAGU	Rh,D	[687-705]
33	1599	GCACUCCAAGAUCAACUUA	2178	UAAAGUUGAUCUUGGAGUGC	Rh,D	[700-718]
33	1600	GCCUUGAAAAGCUGCUAAA	2179	UUUAGCAGCUUUUCAAGGC		[1068-1086]
33	1601	GUGACUCGGUCCUAUACCA	2180	UGGUUAAGGACCGAGUCAC	Rh	[905-923]

[0787]

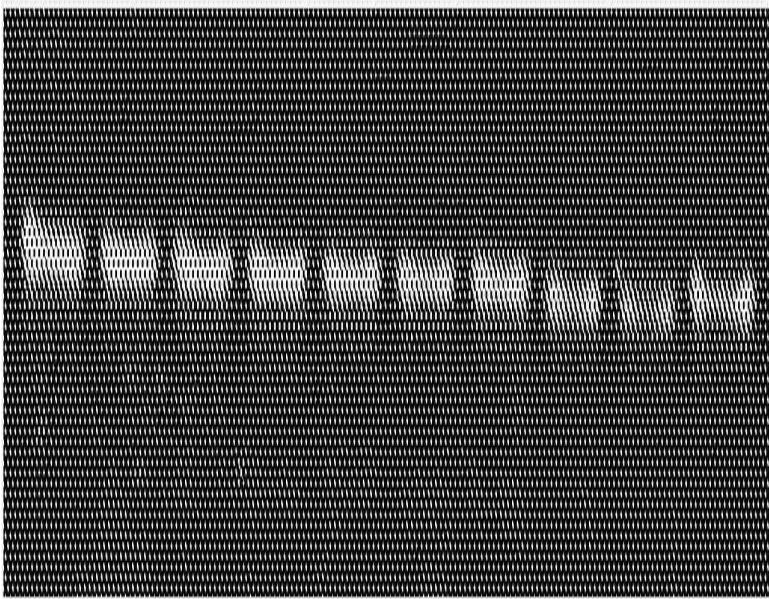
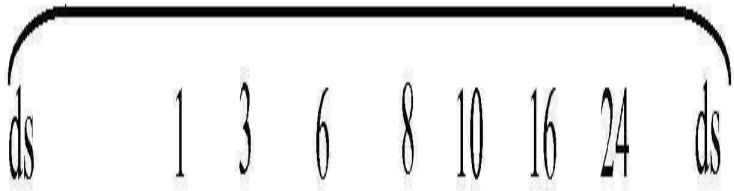
33	1602	GUGGUGGAGGUGACCAUA	2181	UAUGGGUACCUCCACCAC	Rh,Rb,Rt	[1157-1175]
33	1603	AUGCGAGACGAGUUAAGA	2182	UCUAUAACUCGUCUGCAU	Rh	[1469-1487]
33	1604	ACCUUCCAGCUAAGAUUA	2183	UAAUUCUAGCUGGGAAGGU	Rh	[1641-1659]
33	1605	CCAGCUAGAAUUCACUCA	2184	UGAGUGAAUUCUAGCUGGG	Rh	[1646-1664]
33	1606	GGUCACCAAGGACGUGGAA	2185	UUCACGUCCTUUGGUGACC	Rh,D	[790-808]
33	1607	GGCCUCAGGGUGGACACAA	2186	UUGUGGCACCCUGAGGCC		[1487-1505]
33	1608	UGAGGUACCAAGCCUUGGAA	2187	UCCAAGGCUGGUACCUCA	Rh	[1568-1586]
34	1609	CAUGGUGACUCGUCCUAA	2188	UAAGGACCGAGUCACCAUG	Rh	[901-919]
34	1610	GGUGAGGUACCAAGCCUUGA	2189	UCAAGGCUGGUACCUACC	Rh	[1566-1584]
34	1611	GCCGAGGUGAAGAAACCUA	2190	UAGGUUUCUACCCUCGGC	Rh,Rt	[284-302]
34	1612	GUACGGACCCAGCUCAGUA	2191	UACUGAGCUGGGUCCGUAC		[631-649]
34	1613	CAAGAAGGACCUGUACCUA	2192	UAGGUACAGGUCCUUCUUG	Rh,D,M	[1255-1273]
34	1614	GAGCACUCCAAGAUCAACA	2193	UGUUGAUCUUGGAGUGCUC	Rh,D	[698-716]
34	1615	CAUGUUCUUAAGCCACAA	2194	UUGUGGCUUGAAGAACAUG	Rh,Rh,D	[838-856]
34	1616	CCUCCUGCUUCUCAGCGA	2195	UCGUGAGAAGCAGGAGGG		[237-255]
34	1617	AUGUCAGGCAAGAAGGACA	2196	UGUCCUUCUUGCCUGACAU	Rh,D	[1247-1265]
34	1618	CAAGAUCACUUCGCGGAA	2197	UUCGCGGAAGUUGAUUUG	D	[706-724]
35	1619	GCGUGUCCACGCCACCGA	2198	UCGGUGGCGUGGAACACGC		[1278-1296]
35	1620	CGGACCCAGCUCAGUGAGA	2199	UCUCACUGAGCUGGGUCCG		[634-652]
35	1621	CCUUCAGCUUGUACCAAGGA	2200	UCCUGGUACAAGCUGAAGG		[381-399]
35	1622	GCUCUCCAGCCUCAUCAUA	2201	UAUGAUAGGCGUGGAGAGC	Rh,D,Rt	[1018-1036]
35	1623	CCUGGCCACCAAGCUCUA	2202	UAGAGCUUGUGGGCCAGGG	Rh,D,P	[1005-1023]
35	1624	GCCCAGGUCACCAAGGAA	2203	UUCUUGGUGACCUCCGGC	Rh,D	[784-802]
35	1625	GUGGAGAACAUCCUGUGA	2204	UCACCAGGAUGUUCUCCAC	Rh	[419-437]
35	1626	GCUCACUCAGCAACUCCAA	2205	UUGGAGUUGCUGAGUGAGC	Rh	[576-594]
35	1627	ACGCCAUGUUCUUAAGCA	2206	UGCUUGAAGAACAUGGCGU	Rh,Rb,P	[834-852]
35	1628	ACACAUGGGUGCUAUGGA	2207	UCCAUAAGCACCAUGUGU	Rh	[1536-1554]
36	1629	CCAGCUCAGUGACUUCGA	2208	UCGAAGCUCACUGAGCUGG		[639-657]
36	1630	CCAGCUCAGUGAGCUUCA	2209	UGAAGCUCACUGAGCUGGG		[638-656]
36	1631	GGGCGGCAAGGCGACCACA	2210	UGUGGUCGCCUUGCCGCC		[478-496]
36	1632	CAGGGUGCACACAGGAUGA	2211	UCAUCCUGUGGACCCUG		[1492-1510]
36	1633	AGGUGAAGAAACCUGCAGA	2212	UCUGCAGGUUUCUACCU	Rh	[288-306]
36	1634	CCUCUCCCAACUAUAAAA	2213	UUUUUAUAGUUGGGAGAG	Rh	[1900-1918]
36	1635	GACUGUACGGACCCAGCUA	2214	UAGCUGGGUCCGUACAGUC		[627-645]
36	1636	GAAGGAGCUCCAGGAGGA	2215	UCCUCCUGGAGCUCUUC		[1983-2001]
36	1637	ACGCAUGUCAGGCAAGAAA	2216	UUUCUUGCCUGACAUGCUG	Rh,D	[1243-1261]
36	1638	GACUCGGUCCUAUACCGUA	2217	UACGGUAUAGGACCGAGUC	Rh	[907-925]
37	1639	CACUACAACUGCGAGCACA	2218	UGUGCUCGCAGUUGUAGUG	Rh,D	[686-704]
37	1640	AGCUCUGGACUCGCGGAA	2219	UUCGCGAGGCCAGGAGCU		[313-331]
37	1641	CUAAGGGUGACAAGAUACA	2220	UGCAUCUUGUACCCUUAAG	Rh	[1455-1473]
37	1642	UGUGAGACCAAUUGAGCA	2221	UGCUCAAUUGGUCUCACA	Rh	[1816-1834]
37	1643	GCCGACUUGUCACGAUGA	2222	UCAUGCGUGACAAGUCGGC	Rh	[1232-1250]
37	1644	CAGGAUGGCAGGAGGCAUA	2223	UAUGCCUCCUGCCAUCUG		[1503-1521]
37	1645	ACAAGAACAAGGCCGACUA	2224	UAGUCGGCCUUGUUCUUGU	Rh	[1221-1239]
37	1646	UGCGCUCUCCUUCUUCUA	2225	UGAAGCAGGAGGGAGCGCA		[231-249]
37	1647	GGCGAGCUGUCGCUCAA	2226	UUGAGCGCAGCAGCUGCC	Rh	[563-581]

[0788]

37	1648	GAUGCACCGGACAGGCCUA	2227	UAGGCCUGUCCGGUGCAUC	Rh,Rh,Rt	[937-955]
38	1649	CGUGUCGUGGGCGGCAAA	2228	UUUGCCGCCAGCGACACG		[469-487]
38	1650	AUCCCAACCUCCCAACA	2229	UGUUGGGAGAGGUUGGGA	Rh	[1893-1911]
38	1651	UGUUCUACGCCGACCACCA	2230	UGGUGGUCGGCGUAGAAC	Rh	[1371-1389]
38	1652	CGGCCUGGCCUUCAGCUUA	2231	UAGGCUAGAGGCCAGGCCG		[373-391]
38	1653	GUCGACGGCCAAGGCAGUA	2232	UACUGCCUUGGCCUGCGAC		[499-517]
38	1654	AGUCAUUCGCGUCCCUA	2233	UAGGGCAGGCAGAAUGACU		[1735-1753]
38	1655	CCAGAAUGACCUGCCGA	2234	UCGGCCAGGUCAUUCUGGG		[1949-1967]
38	1656	ACAAGAUGGUGACAACCA	2235	UGGUUGUCCACCAUCUUGU	Rh,Rb,M	[876-894]
38	1657	GCUAGUCAACGCCAUGUUA	2236	UAACAUGGCGUUGACUAGC	Rh	[826-844]
38	1658	ACGCCACCGCCUUGAGUA	2237	UACUCAAAGCGGUGGCGU	Rh	[1287-1305]
39	1659	GCCGCGCAGACCACCGACA	2238	UGUCGGUGGUCUGCGCGGC		[758-776]
39	1660	GUUAUUAUUGGGGCCUA	2239	UAGGCGCCAAUGAAUAGC	D	[1429-1447]
39	1661	CUAGUGAGCUUCGCUGAA	2240	UUCAGCGAAGCUCACUGAG		[643-661]
39	1662	GGAGGUGAGGUACCGCCA	2241	UGGCUUGUACCUACCUCC		[1563-1581]
39	1663	GCCAAGGCAGUGCUGAGCA	2242	UGCUCAGCACUGCCUUGGC	Rh	[506-524]
39	1664	CUUCACGACCUCAUCAUA	2243	UGAUGAUGAGGCUUGAGA	Rh,D,Rt	[1019-1037]
39	1665	GAUUGACCUUGCCGCAUA	2244	UACUGCGGCCAGGUCAUUC		[1953-1971]
39	1666	UGGUGACUGGUCUUAUA	2245	UUUAUAGGACCGAGUACCA	Rh	[903-921]
39	1667	CAGGUACCUUCACCUGA	2246	UCAGGUGAGAAGGUACUUG	Rh	[1800-1818]
39	1668	GUUCCACGCCACCGCCUUA	2247	UAGGCGGUGGCGUGGAAC	D	[1282-1300]
40	1669	CCGACUGUACGGACCCAGA	2248	UCUGGGUCCGUACAGUCGG		[625-643]
40	1670	GCAGACCACCGACGGCAAA	2249	UUUGCCGUGGUGGUCUGC	D,Rt	[763-781]
40	1671	AAGAUGCGAGACGAGUUA	2250	UUAACUCGUCUGCAUCUU	Rh	[1466-1484]
40	1672	CAAAGAGCAGCUGAAGUA	2251	UAUCUUCAGCUGCUCUUUG	Rh	[1087-1105]
40	1673	GCAGCAGAGAAGGAAAGCA	2252	UGCUUUUCCUUCUGCUGU	Rh	[969-987]
40	1674	CACUCCACUUGGACAUUGA	2253	UCCAUGUCCAAGUGGAGUG	Rh	[1659-1677]
40	1675	AGUCCAUACAGAGUGGGA	2254	UCCACUCGUUGAUGGACU	Rh,Rt,M	[741-759]
40	1676	GCGCCGGCUGGCCUCAA	2255	UUGAAGGCCAGGCCGCGC	Rh	[369-387]
40	1677	GGAAAAGCUGCAAUCGUA	2256	UACGAUUUGCAGCUUUUC	Rh	[979-997]
40	1678	ACAUUUUUGUUGAGCGUGA	2257	UCACGCUCCAACAAAAGU		[2184-2202]
41	1679	ACCGUGGCUUACUGGUGAA	2258	UUCACCAUGAAGCCACGGU	Rh,Rt,M	[891-909]
41	1680	CCCUUACUUCUAGUGA	2259	UCACUAGGAAGAUGAAGGG		[1388-1406]
41	1681	GAAAUUCACCAACAAGUA	2260	UAUCUUGUGGUGAAUUUC	Rh	[865-883]
41	1682	CUAUAACUAGGUGCUGA	2261	UCAGCACUAGUUUAUAG	Rh	[1910-1928]
41	1683	GGAGGUGCAGCCGGCCUA	2262	UAGGCGGCGUGCACCUC		[544-562]
41	1684	GCAGGCCAAGGCAGUGCUA	2263	UAGCACUGCCUUGGCCUGC		[502-520]
41	1685	UGAGACCAAUUGAGCUAA	2264	UUAGCUAAUUGGUCUCA	Rh	[1818-1836]
41	1686	GCCAUAGUCAUUCGCUA	2265	UAGGCAGAAUGACUAUGGC		[1730-1748]
41	1687	AGCUGAAGAUUGGAUGGA	2266	UCCAUCAGAUUCUAGCU	Rh,D	[1095-1113]
41	1688	CCAUCUCCUUGCCAAAGGA	2267	UCCUUGGGCAAGGAGAUUG	Rh	[1137-1155]
42	1689	CCCAGAUCAAGCCUGCCUA	2268	UAGGCAGGCUUGAUCUGGG	Rh	[1759-1777]
42	1690	GUUGUUGCAUCUCCUGA	2269	UCAAGGAGAUAGCAACAGC		[1130-1148]
42	1691	CGAGGUCACCAAGGAAGUA	2270	UACGUCCUUGGUGACCUCG	Rh,D	[787-805]
42	1692	CAACUAUAAACUAGGUGA	2271	UCACCUAGUUUAUAGUUU	Rh	[1907-1925]
42	1693	GAAGGUGUUGCAUCUCA	2272	UGAGAUGGCAACAGCCUUC	Rt	[1126-1144]

[0789]

정상 인간 혈장 시간



[0790]

47	1740	CAGUCCAUAACAGUGGA	2319	UCCACUCGUUGAUGGACUG	Rh,Rt,M	[740-758]
47	1741	AGACCAAAUUGAGCUAGGA	2320	UCCUAGCUCAAUUGGUCU		[1820-1838]
47	1742	GGGUUCCCGUGUGCCUGAA	2321	UUCAGGCACACGGGAACCC	Rh	[1619-1637]
47	1743	UUGCUAUCAAUCCAAGAAA	2322	UUUCUUGGAUUGAUAGCAA	Rh	[2125-2143]
47	1744	CAACCGUGGCUUCAUGGUA	2323	UACCAUGAAGCCACGGUUG	Rh,Rt,M	[889-907]
47	1745	CUGUACGGACCCAGCUCAA	2324	UUGAGCUGGGUCCGUACAG		[629-647]
47	1746	CAGCAGCAAGCAGCACUAA	2325	UUAGUGCUGCUUGCUGCUG	Rh,D	[673-691]
47	1747	CCUGCAGCCGAGCAGCUA	2326	UAGCUGCUGCGGCUAGAGG		[299-317]
47	1748	GACACUAAAACACCUCAGA	2327	UCUGAGGUUUUAGUGUC		[1859-1877]
48	1749	CAACUGCGAGCACUCCAAA	2328	UUUGGAGUGCUCGAGUUG	Rh,D	[691-709]
48	1750	ACUGCGGAGAAGUUGAGCA	2329	UGCUCAACUUCUCGAGU		[323-341]
48	1751	GGGCCUUCUAGUCAACGA	2330	UCGUUGACUAGCAGGGCGC	Rh	[819-837]
48	1752	GGAGCUGGGCAGCCGACA	2331	UGUCGGCUGCCAGCUUCC		[612-630]
48	1753	AGGCUCCUGAGACACAUGA	2332	UCAUGUGUCUAGGAGCCU	D	[1525-1543]
48	1754	CGACAAGCGCAGCGCGCUA	2333	UAGCGCGCUGCGCUUGUCG		[721-739]
48	1755	UCAGUGAGCUUCGUGAUA	2334	UAUCAGCGAAGCUCACUGA		[644-662]
48	1756	UUGAGAAGGAGCUCCAGA	2335	UCUGGGAGCUCCUUCUCAA		[1979-1997]
48	1757	ACUGCGAGCACUCCAGAA	2336	UUCUUGGAGUGCUCGAGU	Rh,D	[693-711]
48	1758	CAUCCUGUGUACCCGUA	2337	UACGGGUGACACAGGAUG		[427-445]
49	1759	GUGCGCAGCAGCAAGCAGA	2338	UCUGCUUGCUGCUGCGAC	Rh,D	[668-686]
49	1760	CACGCCACCGCCUUGAGA	2339	UCUCAAGGCGGUGGCGUG	Rh	[1286-1304]
49	1761	UCUCGAGCGCCUUGAAAAA	2340	UUUUUCAAGGCGCUCGAGA		[1060-1078]
49	1762	GUUCGUGAUGACUUCGA	2341	UCGAAGUCAUCAGCGAAGC	Rh	[651-669]
49	1763	UCUCCUUGCCCAAGGGUGA	2342	UCACCCUUGGGCAAGGAGA	Rh	[1140-1158]
49	1764	GCAGUCCAUAACGAGUGA	2343	UCACUCGUUGAUGGACUGC	Rh,Rt,M	[739-757]
49	1765	AGAUGGUGACAACCGUGA	2344	UCACGGUUGUCCACCAUCU	Rh,M	[879-897]
49	1766	CGGCUCCUUGCUAUUCAUA	2345	UAUGAAUAGCAGGAGCCG		[1420-1438]
49	1767	AUACCAUGAUGCUGAGCCA	2346	UGGCUACGCAUCAUGGUUAU		[1684-1702]
49	1768	AGCCAGGUACCUUCACACA	2347	UGUGAGAAGGUACCGUCU	Rh	[1797-1815]
50	1769	GAGCCCGAAAACUCCACAA	2348	UUGUGGAGUUUCCGGGUC		[1697-1715]
50	1770	GCAGCUCUGGCACUGCGA	2349	UCGCAGUGCCAGGAGCUGC		[311-329]
50	1771	CCCGAGGUACCAAGGACA	2350	UGUCCUUGGUGACCUCGGG	Rh,D	[785-803]
50	1772	CCUGACUGAGGCCAUUGAA	2351	UUCAAUGGCCUCAGUCAGG	Rh	[1204-1222]
50	1773	UGCUGAGCCCGAAAACUCA	2352	UGAGUUUCCGGGCUAGCA		[1693-1711]
50	1774	GCCAUCUCCUUGCCCAAGA	2353	UCUUGGGCAAGGAGAUUGC	Rh	[1136-1154]
50	1775	CAAGCAGACUACAACUGA	2354	UCAGUUGUAGUGCUUGUUG	Rh,D	[679-697]
50	1776	CAAGGCAGUGCUGAGCGCA	2355	UGCGCUCAGCACUGCCUUG	Rh	[508-526]
50	1777	CAAUGACAUUUUGUUGGAA	2356	UUCCAACAAAUGUCAUUG		[2179-2197]
50	1778	AGUGAGCUUCGUGAUGAA	2357	UUCAUCAGCGAAGCUCACU		[646-664]
51	1779	AUGAUGAUGCACCAGACAA	2358	UUGUCCGGUGCAUCAUCAU	Rh	[932-950]
51	1780	GAAACACUUGGCUUGGCUA	2359	UAGCCAGCCAGGUUUUC	D	[1183-1201]
51	1781	CCUGCUAUUCAUUGGCGA	2360	UCGCCCAAUGAAUAGCAGG	D	[1426-1444]
51	1782	CGCCACCGCCUUGAGUUA	2361	UAAUCUAAAGCGGUGGCG	Rh	[1288-1306]
51	1783	GUUCUCAGCGCCUUCUGA	2362	UCAGAAAGCGCUGAGAAGC		[244-262]
51	1784	UGAUGCUGAGCCCGAAAAA	2363	UUUCCGGGCUAGCAUCA		[1690-1708]
51	1785	UGACCUGGCGCGAGUGAGA	2364	UCUCACUGCGGCCAGGUCA		[1956-1974]

[0791]

51	1786	UGCAGAAACACCUUGGCUA	2365	UCAGCCAGGUGUUUCUGCA		[1179-1197]
51	1787	GCAGUGCUGAGCGCCGAGA	2366	UCUCGGCGCUCAGCACUGC		[512-530]
51	1788	CGCGCGCAACGUGACCUA	2367	UAGGUACGUGCGCGCCG		[594-612]
52	1789	AGUGCUGAGCGCCGAGCAA	2368	UUGCUCCGCGCUCAGCACU		[514-532]
52	1790	ACAGGCCUCUACAACUACA	2369	UGUAGUUGUAGAGGCCUGU	Rh,Rb,D,	[947-965]
52	1791	GCAGCUGCGCGACGAGGAA	2370	UUCUCUGCUGCGCAGCUGC	Rh,D	[529-547]
52	1792	AUUGAGAAGGAGCUCCCAA	2371	UUGGGAGCUCUUCUCAAU		[1978-1996]
52	1793	CGCGCAGACCACCGACGGA	2372	UCCGUCGGUGGUCUGCGCG		[760-778]
52	1794	CCUGUACCUGGCCAGCGUA	2373	UACGUCGGCCAGGUACAGG	Rh	[1264-1282]
52	1795	CUGAGCGGACCUUCCAGA	2374	UCUGGGAAGGUCCGCUCAG	Rh	[1633-1651]
52	1796	GGCCUUCAGCUUGUACCAA	2375	UUGGUACAAGCUGAAGGCC		[379-397]
52	1797	CACCCAAAGCGGCUCCCUA	2376	UAGGGAGCCGCUUUGGGUG		[1411-1429]
52	1798	GCCAAGGACCAAGGAGUGA	2377	UCACUGCCUGGUCUUGGC	Rh	[404-422]
53	1799	CUCAGGGUGCACACAGGAA	2378	UUCUGUGUGCACCUCUGAG		[1490-1508]
53	1800	CGAGCUGCUGCGCUCACUA	2379	UAGUGAGCGCAGCAGCUCG	Rh	[565-583]
53	1801	GGCUUGGCCUUGAGUGAGA	2380	UCCUCAGUCAGGCCAGGCC		[1197-1215]
53	1802	CCGCGCAGCUCUUGGCAA	2381	UUGCCAGGAGCUGCUGCGG		[306-324]
53	1803	UGUGGGACCUUGGCCAUAA	2382	UUAUGGCCAGGUGCCACA		[1718-1736]
53	1804	AAGAUGCAGAAGAAGGCUA	2383	UAGCCUUCUUCUGCAUCUU	Rh,Rt,M	[1115-1133]
53	1805	CCACGGCGCAACGUGAA	2384	UUCACGUUGCGCGCCGUGG	Rh	[591-609]
53	1806	ACCUUCUCACCUUGUGAGAA	2385	UUCUCACAGGUGAGAAGGU	Rh	[1805-1823]
53	1807	UGAAGAAACUAGCAGCCGA	2386	UCGGCUGCAGGUUUCUUA		[291-309]
53	1808	CAGCACUACAACUGCGAGA	2387	UCUCGCAGUUGUAGUCUG	Rh,D	[683-701]
54	1809	GCGACAAGCGCAGCGCGCA	2388	UGCGCGCUGCGCUUGUCGC		[720-738]
54	1810	UAGAAUUCACUCCACUUGA	2389	UCAAGUGGAGUGAAUUCUA	Rh	[1652-1670]
54	1811	GUGGAAAAACAGACCGGGA	2390	UCCCGGUCUGUUUUCAC		[1603-1621]
54	1812	ACGUGGAGCCUCUCGAGCA	2391	UGCUCGAGAGGCCUCCACGU		[1050-1068]
54	1813	GGCGCGCAACGUGACCUGA	2392	UCAGGUCACGUUGCGCGCC		[595-613]
54	1814	UGGACAAACGUGGUUCAA	2393	UUGAAGCCACGUGUUGCCA	Rh,M	[885-903]
54	1815	CUAGUCAACGCAUUGUUA	2394	UGAACAUGGCGUUGACUAG	Rh	[827-845]
54	1816	AGAAUGACCUUGGCCGAGA	2395	UCUGCGGCCAGGUCAUUCU		[1952-1970]
54	1817	AGCUGCUGCGCUCACUCAA	2396	UUGAGUGAGCGCAGCAGCU	Rh	[567-585]
54	1818	CUCUAUCCCAACCUCUCCA	2397	UGGAGAGGUUGGGUAAGA	Rh	[1889-1907]
55	1819	GCAGCUGCUGCGCUCACA	2398	UGUGAGCGCAGCAGCUCGC	Rh	[564-582]
55	1820	CGCAGCAGCAAGCAGCACA	2399	UGUGCUGCUUGCUGCUGCG	Rh,D	[671-689]
55	1821	GGCUGGGCUGGGCCUGACA	2400	UGUCAGGCCAGGCCAGGCC		[1192-1210]
55	1822	UCUCCAGCCUACUAUCCA	2401	UGGAUGAUGAGGCUUGAG	Rh,D,Rt,	[1020-1038]
55	1823	CAACGCCAUGUUCUCAA	2402	UUUGAAGAACAUGGCGUUG	Rh,Rb,P	[832-850]
55	1824	UGGCACUGCGGAGAAUUA	2403	UAACUUCUCCGCAGUGCCA		[319-337]
55	1825	UUUGAGUUGGACACAGUA	2404	UAUCUGUGUCCAACUCAA		[1298-1316]
55	1826	UGGCGAGCUGCUGCGCUA	2405	UAGCGCAGCAGCUCGCCA	Rh	[561-579]
55	1827	CUGCUAACCAAGAGCAGA	2406	UCUGCUCUUGGUUAGCAG		[1079-1097]
55	1828	AACGUGACCUUGGAAGCUGA	2407	UCAGCUUCCAGGUCACGUU		[602-620]
56	1829	AUGACAUUUUGUUGGAGCA	2408	UGCUCCAACAAAUGUCAU		[2181-2199]
56	1830	CAGGAGGAUCCAAAGGCA	2409	UGCCUUUGGAUGCCUCCUG		[1511-1529]
56	1831	AUCUCCUUGCCCAAGGUA	2410	UACCUUGGGCAAGGAGAU	Rh	[1139-1157]

56	1832	UGGGAUGAGAAAUCCACA	2411	UGUGGAAUUCUCAUCCA	Rh	[857-875]
56	1833	AAAGCUGCUAACCAAGGAA	2412	UUCUUUGGUUAGCAGCUUU		[1075-1093]
56	1834	AGGAGGCAUCCAAAGGCUA	2413	UAGCCUUUGGAUGCCUCCU		[1512-1530]
56	1835	CACCGCCUUUGAGUUGGAA	2414	UUCCAACUCAAAGGCGGUG	Rh	[1291-1309]
56	1836	CCAACUAUAAAACUAGGUA	2415	UACCUAGUUUAUAGUUGG	Rh	[1906-1924]
56	1837	CAAGAAGCAUCGUGUCUGA	2416	UCAGACACGAUGCUUCUUG	Rh	[2022-2040]
56	1838	AGCAGCUGAAGAUUCUGGA	2417	UUCAGAUUCUACAGCUGC	Rh,D	[1092-1110]
57	1839	GCUCUCCUCCUUGUCUA	2418	UAGAAGCAGGAGGAGCGC		[232-250]
57	1840	UGCUAGUCAACGCCAUGUA	2419	UACAUGGCGUUGACUAGCA	Rh	[825-843]
57	1841	CGCCGAGCAGCUGCGCGAA	2420	UUCGCGCAGCUGCUCGCG		[523-541]
57	1842	CGCGCAGACCACCGACGA	2421	UCGUCGGUGGUCUGCGCG		[759-777]
57	1843	UAGCCAGGUACCUUCUCAA	2422	UUGAGAAGGUACCUGGCUA	Rh	[1796-1814]
57	1844	UGCUUCUCAGCGCCUUCUA	2423	UAGAAGGCGCUGAGAAGCA		[243-261]
57	1845	CUCCCUCCUGCUUCUCAGA	2424	UCUGAGAAGCAGGAGGAG		[235-253]
57	1846	CGCAGGCCAAGGAGUGCA	2425	UGCACUGCCUUGGCCUGCG		[501-519]
57	1847	GCAAGGCGACCAAGGCGUA	2426	UACGCCGUGGUCGCCUUGC	Rh	[483-501]
57	1848	GCAGCCGACGACGUCCUA	2427	UAGGAGCUGCUGCGGCGC		[302-320]

[0794] 표 E: SERPINH1 교차-중 18+1-량체 siRNA

No.	서열번호	센스 siRNA	SEQ	안티센스 siRNA	기타*	인간-
1	2428	UCACCAAGGACGUGGAGCA	2576	UGCUCACGUCCUUGGU	Rh,D	[792-810]
2	2429	CAGCGCGCUGCAGUCCAUA	2577	UAUGGACUGCAGCGCGC	Rh,Rt	[730-748]
3	2430	CAUCUACGGGCGCGAGGAA	2578	UUCUCGCGCCCGUAGA	D,M	[1336-1354]
4	2431	CUCCAGCCUCAUCAUCCUA	2579	UAGGAUGAUGAGGCUGG	Rh,D,Rt,M	[1021-1039]
5	2432	GACAUCUACGGGCGCGAGA	2580	UCUCGCGCCCGUAGAUG	D,M	[1334-1352]
6	2433	CGUGCGCAGCAGCAAGCAA	2581	UUGCUGCUGCUGCGCA	Rh,D,M	[667-685]
7	2434	GUCACCAAGGACGUGGAGA	2582	UCUCCACGUCCUUGGUG	Rh,D	[791-809]
8	2435	CCGCGACAAGCGCAGCGCA	2583	UGCGCUGCGCUUGUCGC	D	[718-736]
9	2436	GCGCAGCGCGCUGCAGUCA	2584	UGACUGCAGCGCGCUGC	Rh,Rt	[727-745]
10	2437	GGCCACAAGCUCUCCAGA	2585	UCUGGAGAGCUUGUGGG	Rh,D,P	[1009-1027]
11	2438	CAAGGACGUGGAGCGCACA	2586	UGUGCGCUCCACGUCCU	Rh,D	[796-814]
12	2439	AGCCUCAUCAUCCUAUGA	2587	UCAUGAGGAUGAUGAGG	Rh,D,Rt,M	[1025-1043]
13	2440	GGUGUGGUGGAGGUGACCA	2588	UGGUCACCUCCACCACA	Rh,D	[1154-1172]
14	2441	GCAAGCUGCCGAGGUCAA	2589	UUGACCUCGGGAGCUU	Rh,D	[777-795]
15	2442	GUGGAGGUGACCAUGACA	2590	UGUCAUGGGUACCUCC	Rh,Rt,M	[1160-1178]
16	2443	CACAAGAUGGUGGACAACA	2591	UGUUGUCCACCAUCUUG	Rh,Rh,M,P	[875-893]
17	2444	GCGAGGAGCUGCGCAGCCA	2592	UGGUGGCGCAGCUCCUC	D,M	[1347-1365]
18	2445	UACUACGACGACGAGAAGA	2593	UCUUCUCGUCGUCGUAG	Rb	[962-980]
19	2446	GAGGUGACCCAUGACCUGA	2594	UCAGGUCAUGGGUACCC	Rh,Rt,M	[1163-1181]
20	2447	ACUUCGCGACAAGCGCAA	2595	UUGCUGCUUGUCGCGGAA	D	[714-732]
21	2448	GCCCAACAAGCUCUCCAGCA	2596	UGCUGGAGAGCUUGUGG	Rh,D,P	[1010-1028]
22	2449	GCGCAGCAGCAAGCAGCAA	2597	UUGCUGCUUGCUGCUGC	Rh,D	[670-688]

[0795]

23	2450	CGAGGAGCUGCGCAGCCCA	2598	UGGGCUGCGCAGCUCCU	D,M	[1348-1366]
24	2451	AACGCCAUGUUCUUAAGA	2599	UCUUGAAGAACAUGGCG	Rh,Rb,P	[833-851]
25	2452	GUCAGCAAGAAGGACCUA	2600	UAGGUCCUUCUUGCCUG	Rh,D	[1249-1267]
26	2453	GCCUGGGCGAGCUGCUGCA	2601	UGCAGCAGCUCGCCAG	Rh,D	[558-576]
27	2454	GAUGAUGCACCGACAGGA	2602	UCCUGUCCGGUGCAUCA	Rh,Rb,Rt,M	[934-952]
28	2455	GGACCUGUACCUGGCCAGA	2603	UCUGGCCAGGUACAGGU	Rh,D	[1261-1279]
29	2456	GCGACGAGGAGGUGCACGA	2604	UCGUGCACCUCUCGUC	D	[537-555]
30	2457	UGUGGUGGAGUGACCCAA	2605	UUGGGUACCUCCACCA	Rh,D	[1156-1174]
31	2458	UUCAAGCCACACUGGGAUA	2606	UAUCCAGUGUGGCUUG	Rh,Rb	[845-863]
32	2459	CAAGAUGGUGGACAACCGA	2607	UCGGUUGUCCACCAUCU	Rh,Rb,M,P	[877-895]
33	2460	UCAACUCCGCGACAAGCA	2608	UGCUUGUCGCGGAAGUU	D	[711-729]
34	2461	AUUCAUUGGGCGCCUGGUA	2609	UACCAGGCGCCAAUGA	D	[1432-1450]
35	2462	CUCCAAGAUCAACUCCGA	2610	UCGGAAGUUGAUCUUGG	Rh,D,Rt,M	[703-721]
36	2463	CAGGCCAUGGCCAAGGACA	2611	UGUCCUUGGCCAUGGCC	Rh,D	[395-413]
37	2464	GUACAGGGCAUGGCCAAA	2612	UUUGGCCAUGGCCUGGU	Rh,D	[391-409]
38	2465	UGUCAGGCAAGAAGGACCA	2613	UGGUCCUUCUUGCCUGA	Rh,D	[1248-1266]
39	2466	CUUCGUGCGCAGCAGCAAA	2614	UUUGCUGCUGCGCACGA	Rh,D,M	[664-682]
40	2467	CAACUUCGCGACAAGCGA	2615	UCGCUUGUCGCGGAAGU	D	[712-730]
41	2468	CCACCACAAGAUUGUGGAA	2616	UUCACCAUCUUGUGGU	Rh,Rb,D,P	[871-889]
42	2469	GCGCGACGAGGAGGUGCAA	2617	UUGCACCUCUCGUCGC	Rh,D	[535-553]
43	2470	CUACAACUGCGAGCACUCA	2618	UGAGUGCUCGAGUUGU	Rh,D	[688-706]
44	2471	UGGAGGUGACCAUGGACCA	2619	UGGUCAUGGGUACCCUC	Rh,Rt,M	[1161-1179]
45	2472	GAGGUCACCAAGGACGUGA	2620	UCACGUCCUUGGUGACC	Rh,D	[788-806]
46	2473	AAGAAGGACCUGUACCUGA	2621	UCAGGUACAGGUCCUUC	Rh,D	[1256-1274]
47	2474	GACAACCGUGGCUUCAUGA	2622	UCAUGAAGCCACGGUUG	Rh,Rt,M	[887-905]
48	2475	ACCAGGACAUUCACGGGCA	2623	UGCCCGUAGAUGUCCUG	D,Rt	[1329-1347]
49	2476	GCUGCCCGAGGUCACCAAA	2624	UUUGGUGACCUCGGGCA	Rh,D	[781-799]
50	2477	AUGCAGAAGAAGGUGUUA	2625	UACAGCCUUCUUCUGC	Rt	[1118-1136]
51	2478	GGCCUGGGCGAGCUGCUGA	2626	UCAGCAGCUCGCCCAGG	Rh,D	[557-575]
52	2479	GAUGGUGGACAACCGUGGA	2627	UCCACGGUUGUCCACCA	Rh,M	[880-898]
53	2480	CUCCUGCUAUUCAUUGGA	2628	UCCAAUGAAUAGCAGGG	D	[1423-1441]
54	2481	GAAGGACCUGUACCUGGCA	2629	UGCCAGGUACAGUCCU	Rh,D	[1258-1276]
55	2482	CCACCAGCGCAAGCUGCA	2630	UGCAGCUUGCCGUCGGU	D,Rt	[768-786]
56	2483	UGCUAUUAUUGGGCGCCA	2631	UGGCGCCCAUGAAUAG	D	[1428-1446]
57	2484	AUGUUCUUAAGCCACACA	2632	UGUGUGGCUUGAAGAAC	Rh,Rb,D	[839-857]
58	2485	CCAGGACAUCUACGGGCGA	2633	UCGCCGUAUGAUCCU	D,Rt	[1330-1348]
59	2486	GCGCGAGGAGCUGCGCAGA	2634	UCUGCGCAGCUCUCGC	Rh,D,M	[1345-1363]
60	2487	GAGCAGCUGCGCAGCAGA	2635	UCUCGUCGCGCAGCUGC	Rh,D	[527-545]
61	2488	CUAUUCAUUGGGCGCCUGA	2636	UCAGGCGCCAAUGAAU	D	[1430-1448]
62	2489	ACAAGCUCUCCAGCCUCAA	2637	UUGAGGCUGGAGAGCUU	Rh,D,M,P	[1014-1032]
63	2490	GCUGAAGAUCUGGAUGGGA	2638	UCCCAUCCAGAUUCUUA	Rh,D	[1096-1114]
64	2491	GACCAGGACAUCUACGGGA	2639	UCCCGUAGAUGUCCUGG	D,Rt	[1328-1346]
65	2492	CAAGCGCAGCGCGUGCAA	2640	UUGCAGCGCGCUGCGCU	Rh,Rt	[724-742]
66	2493	CCAUGGCCAAGGACCAGGA	2641	UCCUGGUCCUUGGCCAU	Rh,D	[399-417]
67	2494	CACCAAGGACGUGGAGCGA	2642	UCGCUCCAGUCCUUGG	Rh,D	[793-811]
68	2495	CCGUGGCUUAUGGUGACA	2643	UGUCACCAUGAAGCCAC	Rh,Rt,M	[892-910]

[0796]

69	2496	UGACCAGGACAUCUACGGA	2644	UCCGUAGAUGUCCUGGU	Rt	[1327-1345]
70	2497	AGACCACCGACGGCAAGCA	2645	UGCUUGCCGUCGGUGGU	D,Rt	[765-783]
71	2498	GACAAAGCGCAGCGCGUGA	2646	UCAGCGCGCUGCGCUUG	Rh,Rt	[722-740]
72	2499	AGAAACACCUUGCGUGGCA	2647	UGCCCAGCCAGGUGUUU	D	[1182-1200]
73	2500	AAGAUGGUGGACAACCGUA	2648	UACGGUUGUCCACCAUC	Rh,M	[878-896]
74	2501	CAGACCACCGACGCAAGA	2649	UCUUGCCGUCGGUGGUC	D,Rt	[764-782]
75	2502	AGGACCUGUACCUGGCCAA	2650	UUGGCCAGGUACAGGUC	Rh,D	[1260-1278]
76	2503	CUGCUAUUCAUUGGGCGCA	2651	UGCGCCCAAUGAAUAGC	D	[1427-1445]
77	2504	GUCCAUAACGAGUGGGCA	2652	UGCCCACUCGUUGAUGG	Rh,Rt,M	[742-760]
78	2505	CCAGGCCAUGGCCAAGGAA	2653	UUCUUGGCCAUGGCCU	Rh,D	[394-412]
79	2506	AAGCAGCAUACAACUGCA	2654	UGCAGUUGUAGUGCUGC	Rh,D	[680-698]
80	2507	UGUUCACGCCACCGCCUA	2655	UAGGCGGUGGCGUGGAA	D	[1281-1299]
81	2508	UACAACUACUACGACGACA	2656	UGUCGUCGUAGUAGUUG	Rb	[956-974]
82	2509	CCUCAUAUCCUCAUGCCA	2657	UGGCAUGAGGAUGAUGA	Rh,D,Rt,M	[1027-1045]
83	2510	UGGUGGACAACCGUGGCUA	2658	UAGCCACGGUUGUCCAC	Rh,M	[882-900]
84	2511	GACCACCGACGGCAAGCUA	2659	UAGCUUGCCGUCGGUGG	D,Rt	[766-784]
85	2512	AGCUGCGCGACGAGGAGGA	2660	UCCUCCUGCUCGCGCAG	Rh,D	[531-549]
86	2513	CGGCAAGCUGCCCGAGGUA	2661	UACCUCGGGCAGCUUGC	Rh,D	[775-793]
87	2514	UGGCCACAAGCUCUCCAA	2662	UUGGAGAGCUUGUGGGC	Rh,D,P	[1008-1026]
88	2515	CAGCUGCGCGACGAGGAGA	2663	UCUCCUCGUCGCGCAGC	Rh,D	[530-548]
89	2516	CUUCCGCGACAAGCGCAGA	2664	UCUGCGCUUGUCGCGGA	D	[715-733]
90	2517	UGGGCCUGACUGAGGCCAA	2665	UUGGCCUCAGUCAGGCC	Rt	[1200-1218]
91	2518	GCUGCGCGACGAGAGGUA	2666	UACCUCCUCGUCGCGCA	Rh,D	[532-550]
92	2519	CAGGACAUCUACGGGCGCA	2667	UGCGCCCGUAGAUUCC	D	[1331-1349]
93	2520	GCCAUGGCCAAGGACCAGA	2668	UCUGGUCCUUGGCCAUG	Rh,D	[398-416]
94	2521	UCCAAGAUAACUCCGCA	2669	UGCGGAAGUUGAUCUUG	D	[704-722]
95	2522	ACCACCGACGGCAAGCUGA	2670	UCAGCUUGCCGUCGGUG	D,Rt	[767-785]
96	2523	AUCUACGGGCGCGAGGAGA	2671	UCUCCUCGCGCCCGUAG	D,M	[1337-1355]
97	2524	CUGCCCGAGGUCACCAAGA	2672	UCUUGGUGACCUCGGGC	Rh,D	[782-800]
98	2525	AUCAACUCCGCGACAAGA	2673	UCUUGUCGCGGAAGUUG	D	[710-728]
99	2526	UCAUUGGGCGCCUUGGUCA	2674	UGGACCAGGCGCCAAU	Rh,D	[1434-1452]
100	2527	CAUUGGGCGCCUGGUCCGA	2675	UCGGACCAGGCGCCAA	Rh,D	[1435-1453]
101	2528	GUGUCCACGCCACCGCCA	2676	UGGCGGUGGCGUGGAAC	D	[1280-1298]
102	2529	AUGAUGCACCGACAGGCA	2677	UGCCUGUCCGGUGCAUC	Rh,Rb,Rt,M	[935-953]
103	2530	CGACGAGGAGGUGACGCA	2678	UGCGUGCACCUCCUCGU	D	[538-556]
104	2531	CAGAAACACCUGGCUGGGA	2679	UCCAGCCAGGUGUUUC	D	[1181-1199]
105	2532	UGAUGCACCGGACAGGCCA	2680	UGGCCUGUCCGGUGCAU	Rh,Rb,Rt,M	[936-954]
106	2533	AAGGUGUUGGCAUCUCCA	2681	UGGAGAUUGGCAACAGCC	D,Rt	[1127-1145]
107	2534	AUGACUUCGUGCGAGCAA	2682	UUGCUGCGCACGAAGUC	Rh,Rt,M	[660-678]
108	2535	UCAGGCAAGAAGGACCUGA	2683	UCAGGUCCUUCUUGCCU	Rh,D	[1250-1268]
109	2536	CUCAUCAUCCUCAUGCCCA	2684	UGGGCAUGAGGAUGAUG	Rh,Rt,M	[1028-1046]
110	2537	CGCGACGAGGAGGUGCACA	2685	UGUGCACCUCUCGUCG	Rh,D	[536-554]
111	2538	ACAACCGUGGCUUCAUGGA	2686	UCCAUGAAGCCACGGUU	Rh,Rt,M	[888-906]
112	2539	UUGACCAGGACAUCUACGA	2687	UCGUAGAUGUCCUGGUC	Rt	[1326-1344]
113	2540	CAAGCUGCCCGAGGUCACA	2688	UGUGACCUCGGGCAGCU	Rh,D	[778-796]
114	2541	UCCUGCUAUUCAUUGGGA	2689	UCCCAUGAAUAGCAGG	D	[1424-1442]

[0797]

115	2542	UAUUAUUGGGCGCCUGGA	2690	UCCAGGCGCCCAUUGAA	D	[1431-1449]
116	2543	CUGCGCGACGAGGAGGUGA	2691	UCACCUCCUCGUCGCGC	Rh,D	[533-551]
117	2544	CUACGGGCGCGAGGAGCUA	2692	UAGCUCCUCGCGCCCGU	D,M	[1339-1357]
118	2545	CGCGAGGAGCUGCGCAGCA	2693	UGCUGCGCAGCUCCUCG	D,M	[1346-1364]
119	2546	ACACCUUGGCGGGCUGGGA	2694	UCCAGCCCAGCCAGGU	D	[1186-1204]
120	2547	UCUACGGGCGCGAGGAGCA	2695	UGCUCUCGCGCCCGUA	D,M	[1338-1356]
121	2548	UUCUUAAGCCACACUGGA	2696	UCCAGUGUGCUUGAAG	Rh,Rb,D	[842-860]
122	2549	CCUGGGCGAGCUGCUGCGA	2697	UCGAGCAGCUCGCCCA	Rh,D	[559-577]
123	2550	AAGAAGGCUUGUCCAUCA	2698	UGAUGGCAACAGCCUUC	Rt	[1124-1142]
124	2551	CGACGGCAAGCUGCCCGAA	2699	UUCGGGCGAGCUUGCCGU	D	[772-790]
125	2552	GACGGCAAGCUGCCCGAGA	2700	UCUCGGGCGAGCUUGCCG	Rh,D	[773-791]
126	2553	UUCAUUGGGCGCCUGGUGA	2701	UGACCAGGCGCCCAUG	Rh,D	[1433-1451]
127	2554	AAGCGCAGCGCGCUGCAGA	2702	UCUGCAGCGCGCUGCGC	Rh,Rt	[725-743]
128	2555	CCUGGCCCAACAAGCUCUCA	2703	UGAGAGCUUGUGGGCCA	Rh,D,P	[1006-1024]
129	2556	ACGGCAAGCUGCCCGAGGA	2704	UCCUCGGGCGAGCUUGCC	Rh,D	[774-792]
130	2557	UUUGACCAGGACAUUCUACA	2705	UGUAGAUGUCCUGGUGA	Rt	[1325-1343]
131	2558	UGACUUCGUGCGCAGCAGA	2706	UCUGCUGCGCACGAAGU	Rh,Rt,M	[661-679]
132	2559	AAGGACGUGGAGCGCACGA	2707	UCGUGCGCUCCACGUCC	Rh,D	[797-815]
133	2560	UCCAUAACAGAGUGGGCCA	2708	UGGCCACUCGUUGAUG	Rt,M	[743-761]
134	2561	CACCGACGGCAAGCUGCCA	2709	UGGAGCUUGCCGUCGG	D,Rt	[769-787]
135	2562	ACGGGCGCGAGGAGCUGCA	2710	UGCAGCUCCUCGCGCCC	D,M	[1341-1359]
136	2563	UCCGCGACAAGCGACGCGA	2711	UCGCGCGCUUGUCGCG	D	[717-735]
137	2564	UUGGGCGCCUGGUCGGCA	2712	UGCCGGACCAAGGCGCCC	Rh,D	[1437-1455]
138	2565	AUGGUGGACAACCGUGGCA	2713	UGCCACGGUUGUCCACC	Rh,M	[881-899]
139	2566	AUUGGGCGCCUGGUCGGGA	2714	UCCGGACCAAGGCGCCA	Rh,D	[1436-1454]
140	2567	UACGGGCGCGAGGAGCUGA	2715	UCAGCUCCUCGCGCCG	D,M	[1340-1358]
141	2568	AUGACCGGACAGGCCUCA	2716	UGAGGCCUGUCCGGUGC	Rh,Rb,Rt,P	[938-956]
142	2569	UUCACCACAAGAUGGUGA	2717	UCACCAUCUUGUGGUGG	Rh,Rb,D,P	[869-887]
143	2570	UUCGCGACAAGCGCAGCA	2718	UGCUGCGCUUGUCGCGG	D	[716-734]
144	2571	UACCAGGCCAUGGCCAAGA	2719	UCUUGGCCAUGGCCUGG	Rh,D	[392-410]
145	2572	AAACACCUGGCUGGGCUGA	2720	UCAGCCCAGCCAGGUGU	D	[1184-1202]
146	2573	ACCGACGGCAAGCUGCCCA	2721	UGGGCAGCUUGCCGUCG	D	[770-788]
147	2574	AACACCUGGCUGGGCUGGA	2722	UCCAGCCCAGCCAGGUG	D	[1185-1203]
148	2575	UUCGUGCGCAGCAGCAAGA	2723	UCUUGCUGCUGCGCACG	Rh,D,M	[665-683]

[0798]

[0799] **실시예 10:**

[0800] **동물 모델**

[0801] 섬유증 질환의 모델 시스템

[0802] 본 발명의 활성 siRNA의 시험을 예측 동물 모델에서 행할 수 있다. 신장 섬유증의 래트 당뇨병 및 노화 모델은 Zucker 당뇨병 지방(Zucker diabetic fatty: ZDF) 래트, 늙은 fa/fa(비만 Zucker) 래트, 늙은 스프레그 돌리(Sprague-Dawley: SD) 래트, 및 고토 카키자키(Goto Kakizaki: GK) 래트를 포함하며; GK 래트는 NIDDM(당뇨병 II)의 자발적 발생을 위해 선택된 위스터 래트로부터 유래된 근교계(inbred strain)이다. 신장 섬유증의 유발 모델은 건강한 비당뇨병 동물에서 발생하는 급성 장 섬유증 모델인 영구적인 일측 요관폐쇄(permanent unilateral ureteral obstruction: UUO) 모델을 포함하며; 신장 섬유증은 폐쇄 후 며칠 내에 발생한다. 다른 신장 섬유증 유발 모델은 5/6 신적출술(nephrectomy)이다.

[0803] 래트 내 간 섬유증의 2가지 모델은 다음의 참고문헌에서 설명하는 바와 같이 대조군으로서 sham 작동, 및 CC14 중독을 가지는 담즙관 결찰(BDL)이며, 대조군으로서 동물에게 올리브 오일을 공급하였다: 문헌[Lotersztajn S, et al Hepatic Fibrosis: Molecular Mechanisms and Drug Targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004 Oct 07; Uchio K, et al., Down-regulation of connective tissue growth factor and type I collagen mRNA expression by connective tissue growth factor antisense oligonucleotide during experimental liver fibrosis. Wound Repair Regen. 2004 Jan-Feb;12(1):60-6; Xu XQ, et al., Molecular classification of liver cirrhosis in a rat model by proteomics and bioinformatics Proteomics. 2004 Oct;4(10):3235-45].

[0804] 안구 흉터에 대한 모델은 당업계에, 예를 들어, 문헌[Sherwood MB et al., J Glaucoma. 2004 Oct;13(5):407-12. A new model of glaucoma filtering surgery in the rat; Miller MH et al., Ophthalmic Surg. 1989 May;20(5):350-7. Wound healing in an animal model of glaucoma fistulizing surgery in the Rb; vanBockxmeer FM et al., Retina. 1985 Fall-Winter; 5(4): 239-52. Models for assessing scar tissue

inhibitors; Wiedemann P et al., J Pharmacol Methods. 1984 Aug; 12(1): 69-78. Proliferative vitreoretinopathy: the Rb cell injection model for screening of antiproliferative drugs] 잘 알려져 있다.

- [0805] 백내장의 모델은 다음의 간행물에서 설명된다: The role of Src family kinases in cortical cataract formation. Zhou J, Menko AS. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Jul;43(7):2293-300; Bioavailability and anticataract effects of a topical ocular drug delivery system containing disulfiram and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on selenite-treated rats. Wang S, et al. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15370367 Curr Eye Res. 2004 Jul;29(1):51-8; 및 Long-term organ culture system to study the effects of UV-A irradiation on lens transglutaminase. Weinreb O, Dovrat A.; Curr Eye Res. 2004 Jul;29(1):51-8].
- [0806] 표 A-18 및 표 A-19의 화합물은 섬유증 조건의 이 모델들에서 시험되며, 이는 간 섬유증 및 다른 섬유증 질환을 치료하는데 효과적인 것으로 발견되었다.
- [0807] 녹내장의 모델 시스템
- [0808] 녹내장을 치료하거나 예방하기 위한 본 발명의 활성 siRNA의 시험을 예를 들어 문헌[Maeda, K. et al., "A Novel Neuroprotectant against Retinal Ganglion Cell Damage in a Glaucoma Model and Optic Nerve Crush Model in the rat", Investigative Ophthalmology and visual Science(IOVS), March 2004, 45(3)851]에서 설명한 시신경 크러쉬(crush)를 위한 래트 동물 모델에서 수행한다. 구체적으로 시신경 횡단에 대해, 마취한 래트의 안와 시신경(ON)은 안와위 접근을 통해 노출되며, 수막을 자르고, ON 내 모든 액손을 10초 동안 겹자로 크러쉬 사상판(lamina cribrosa)으로부터 2mm로 절단하였다.
- [0809] 본 명세서에 개시된 핵산 분자를 이 동물 모델에서 시험하고, 결과는 이 siRNA 화합물이 녹내장을 치료하고 및/또는 예방하는데 유용하다는 것을 나타낸다.
- [0810] 래트 시신경 크러쉬(ONC) 모델: 유리체 내 siRNA 전달 및 눈물 전달
- [0811] 시신경 절단을 위해 마취한 래트의 안와 시신경(ON)을 안와 위 접근을 통해 노출하였고, 눈막을 분리하였고 ON 내 모든 액손을 10초 동안 겹자로 크러쉬 사상판으로부터 2mm로 절단하였다.
- [0812] siRNA 화합물을 단독으로 또는 눈물 5uL 부피(10ug/uL)와 조합하여 전달하였다. 시신경 크러쉬(ONC) 후 즉시, 20ug/10uL 시험 siRNA 또는 10uL PBS를 성체 위스터 래트의 눈 중 한쪽 또는 양쪽에 투여하고, 주사 후 5시간 및 1일에, 및 2일, 4일, 7일, 14일 및 21일 후 절단하고 순간 열린 전체 망막을 취한 siRNA 수준을 결정한다. 유사한 실험을 눈물을 통해 투여한 siRNA의 활성 및 효능을 시험하기 위하여 수행한다.
- [0813] 래트에서 폐 이식 후 허혈 재관류 손상의 모델 시스템
- [0814] 폐 허혈/재관류 손상을 문헌[Mizobuchi et al., The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 23 No. 7 (2004) and in Kazuhiro Yasufuku et al., Am. J. Respir. Cell Mol Biol, Vol 25, pp 26-34 (2001)]에서 설명하는 바와 같은 래트 동물 모델에서 달성한다.
- [0815] 구체적으로, 아이소플루오란으로 마취를 유발한 후, 기관에 14게이지 테플론 카테터로 캐놀러를 삽입하고, 래트는 100% 산소를 사용하여, 분 당 70회 호흡속도로 및 2 cm H₂O의 양종말호기압(positive end-respiratory pressure)으로 설치류 벤틸레이트에 의해 기계적으로 공기를 공급한다. 좌측 폐 동맥, 정맥 및 주기관지를 카스타네다 클램프(Castaneda clamp)로 차단한다. 수술 동안, 폐는 식염수로 수분을 유지하고, 절개는 증발 손실을 최소화하도록 다룬다. 허혈 기간은 60분이다. 허혈 기간의 마지막에, 클램프를 제거하고, 폐에 공기를 공급하고 폐 허혈의 유발 후 추가 4시간, 24시간 및 5일 동안 재관류시킨다. 실험의 마지막에, 폐를 조심스럽게 확보하고, RNA 추출을 위해 냉동시키거나 이후의 조직학적 분석을 위해 글루타르알데하이드 각테일 중에서 고정시킨다.
- [0816] 특발성 폐 섬유증(IPF)에 대한 모델로서 블레오마이신 동물 모델
- [0817] 비타민 A-코트섬(Comtosome) 조제된 siRNA의 폐 및 간 전달의 가능성 시험은 건강한 마우스 및 블레오마이신-처리 마우스에 대한 siRNA-비타민A-코트섬 복합체의 정맥 주사 및 기관내 투여에 의해 투여하였다.
- [0818] 목적: 정상 및 섬유증 마우스 폐에 비타민 A-코트섬 조제된 siRNA 전달의 가능성에 대한 2가지 투여 경로를 시험하기 위함. 현재 연구에서 시험되는 주된 가설은 비타민 A-코트섬 조제된 변형된 siRNA의 전신 투여가 섬유증

및 정상 마우스 폐에서 효율적인 섭취 및 세포 특이적 분포를 제공하는지 여부이다. 비타민A-코트섬 조제된 변형된 siRNA의 기관내 경로는 병행하여 시험할 것이다. 폐 및 간에서 siRNA 검출 및 세포-특이적 분포는 인시츄 혼성화(in situ hybridization: ISH)에 의해 수행될 것이다.

[0819] 배경: 폐 섬유증의 블레오마이신 모델은 잘 개발되었고, 최근 30년에 걸쳐 특성 규명되었다(Moeller, et al. Int J Biochem Cell Biol, 40:362-382, 2008; Chua et al., Am J Respir Cell Mol Biol 33:9-13, 2005). 조직학적 특징, 예컨대 폐포내 짝(bud), 콜라겐의 벽 도입 및 허파파리의 말소는 IPF 환자와 유사한 BLM-처리 동물에 존재한다. 초기 연구는 C57/Bl 마우스가 지속적으로 BLM-유발 폐 섬유증에 걸리기 쉬운 반면, Balb/C 마우스는 유전적으로 저항성이라는 것을 증명한다. 투여 경로에 의존하여, 상이한 섬유증 패턴이 발생한다. BLM의 기관내 투여는 기관지중심에 두드러진 섬유증을 초래한 반면, 정맥내 또는 복막내 투여는 인간 질병과 유사한 늑막 밑 흉터를 유발한다(Chua et al. ibid). 보통의 간질성 폐렴(UIP)의 동물 모델이 사용된다. 이 모델은 섬유증식의 이중성 분포를 나타내며, 주로 늑막 밑에 분포하고, 특발성 폐 섬유증(IPF)이 있는 환자의 폐에서 관찰되는 것과 유사한 병변을 형성한다(Onuma, et al., Tohoku J Exp Med 194: 147-156, 2001 and Yamaguchi and Ruoslahti, Nature 336: 244-246, 1988). 마우스 폐의 늑막 및 섬유증식의 일정한 조성물에 대해 7일 동안 하루 걸러 블레오마이신의 복막내 주사에 의해 UIP를 유발할 것이다(Swidorski et al. Am J Pathol 152: 821-828, 1998 and Shimizukawa et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 284: L526-L532, 2003).

[0820] 이전에 증명한 바와 같이, siRNA를 함유하는 비타민 A-장입된 리포솜은 레티놀 결합 단백질(RBP)과 상호작용하고, RBP 수용체를 통해 간 정상세포에 효율적인 전달을 제공한다(Sato et al. Nat Biotechnol 26:431-442, 2008). 이 연구는 vitA-코트섬(Coatsome)-siRNA 복합체가 블레오마이신 처리된 마우스의 폐에서 RBP 수용체-발현 활성화된 근육섬유모세포에 의해 효율적으로 취해지는지 여부를 시험하도록 계획된다. 게다가, 국소 투여 경로(기관내 점적)가 시험될 것이다.

[0821] 일반적 연구 설계

[0822] 마우스 - C57 Bl 수컷

[0823] 출발 N(BLM I.P.)-40(제1 견본 그룹에 대해 6마리, 연구를 위해 34마리, 예상한 25% 사망률을 고려한 총계))

[0824] 출발 N(총)-60

[0825] 시험 siRNA: 본 명세서에서 개시한 SERPINHI 화합물.

[0826] 그룹:

No	BLM 용량, 0.1 ml 식염수 중에서 mg/kg BW	BLM 투여 경로	BLM 섭생	siRNA 용량, mg/kg BW	siRNA 투여 경로	siRNA 섭생	종결, 마지막 siRNA 투여 후	N (siRNA 투여전)
1	0.75	복막내	dd 0, 2, 4, 6	4.5	정맥내	1일 2회	2시간	4
2	0.75	복막내	dd 0, 2, 4, 6	4.5	정맥내	1일 2회	24 시간	4
3	0.75	복막내	dd 0, 2, 4, 6	2.25	I.T.	1일 2회	2 시간	4
4	0.75	복막내	dd 0, 2, 4, 6	2.25	I.T.	1일 2회	24 시간	4
5		무결함	해당없음	4.5	정맥내	1일 2회	2 시간	4
6		무결함	해당없음	4.5	정맥내	1일 2회	24 시간	4
7		무결함	해당없음	2.25	I.T.	1일 2회	2 시간	4
8		무결함	해당없음	2.25	I.T.	1일 2회	24 시간	4
9	0.75	복막내	dd 0, 2, 4, 6	해당없음	정맥내 비히클	1일 2회	2 시간	3
10	0.75	복막내	dd 0, 2, 4, 6	해당없음	I/T/vehicle	1일 2회	24 시간	3
11		무결함	n/a	해당없음	무결함	해당없음	언제든지	3

[0827]

- [0828] 블레오마이신-유발된 폐 섬유증, 12주령 암컷 C57BL/6 마우스의 폐 섬유증을 블레오마이신 설페이트의 복막내 점적에 의해 유발할 것이다: 0.75 mg/kg체중을 7일 동안 하루 걸러 제0, 2, 4 및 6일에 0.1ml의 식염수 중에서 용해시켰다.
- [0829] 모델 사후관리(follow up) 및 모니터링. 마우스를 BLM 처리하기 전에 또한 연구 기간 동안 주 2회 칭량할 것이다.
- [0830] 섬유증 확립의 견본 평가. 마우스(N=30)는 제1 처리군(N=5)과 나머지 동물 사이에 1주 시간 간격으로 그룹 내에서 BLM 처리를 받았다. 제14일에, 제1군으로부터 2마리 마우스를 희생시키고 빠른 HE 염색 및 섬유증의 빠른 병리조직 평가를 위해 폐를 확보한다. 폐 섬유증이 확보될 때, 남은 래트를 그룹으로 분류하고 제1 BLM 처리 후 제14일에 siRNA로 처리한다. 충분하지 않은 섬유증이 제14일에 폐에서 발생한 경우, 제1 처리군으로부터 남은 마우스를 제21일에 희생시키고, 다음으로 섬유증의 빠른 병리조직 평가를 한다. 나머지 동물들을 BLM 처리 후 제21일로부터 출발하여 시험 siRNA 복합체로 처리한다.
- [0831] siRNA 투여. 제1 BLM 투여 후 제14일 또는 제21일에(연구 동안 TBD, 섬유증 확보의 견본 평가를 기반으로 함), 동물을 BW에 따라서 분류한다. 1군 및 2군으로부터 동물을 4.5 mg/kg BW의 siRNA 농도에서 siRNA/비타민A/코트섬 복합체로 정맥내로(꼬리 정맥 주사) 투여한다. 동일 연령의 무결함 동물(그룹 5 및 6)을 동일한 방식으로 처리한다. BLM 처리 동물(그룹 9)을 비타민A-코트섬 비히클 대조군으로 사용할 것이다. 24시간에, 주사를 상기 모든 동물에 대해 반복한다.
- [0832] 그룹 3 및 4로부터 BLM 동물, 및 그룹 7 및 8로부터의 무결함 마우스를 아이소플루란으로 마취시키고 vitA-장입된 리포솜에서 조제된 2.25 mg/kg BW siRNA의 기관내 점적을 받게 한다. BLM 그룹 10으로부터 마우스에 vitA/코트섬 비히클만 투여한다. 기관내 점적을 24시간 후 반복한다.
- [0833] 연구 종결. 그룹 1, 3, 5, 7, 9로부터의 동물을 제2 siRNA 복합체 주사 또는 점적 2시간 후 희생시킨다. 그룹 2, 4, 6, 8, 10으로부터의 동물을 제2 siRNA 주사 또는 점적 24시간 후 희생시킨다.
- [0834] 동물 희생 시, 마우스를 10% 중화 완충된 포르말린으로 심장을 통해 관류시킨다. 폐를 0.8-1.0 ml의 10% NBF로 부풀리고, 기관을 절찰한다. 폐를 절단하고, 10% NBF 중에서 24시간 동안 고정한다. 각 동물로부터 간을 확보하였고, 24시간 동안 10% NBF 중에서 고정한다.
- [0835] 섹션화 및 평가. 결과 섹션을 폐 및 간으로부터 제조한다. 폐 및 간 형태의 평가를 위해 제1 결과 섹션을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하고, 제2 섹션을 시리우스 레드(트라이크롬)로 염색하여 콜라겐을 확인한다. 제3 결과 섹션을 siRNA의 검출을 위해 인시츄 혼성화(ISH)를 받게 한다.
- [0836] 본 명세서에서 설명되는 화합물을 이 동물 모델에서 시험하고 결과는 이 siRNA 화합물이 폐 섬유증을 치료하고 및/또는 방지하는데 유용하다는 것을 나타낸다.

표 1

siRNA 서열목록

siRNA	표적영역		염기서열 [서열번호:1의 대응하는 뉴클레오타이드]	실용적 서열 [서열번호:1의 대응하는 뉴클레오타이드]
siHSP47-C	인간/레프트 hsp47	센스	5' GGACAGGCCUCUACAACUAAU (SEQ ID NO: 3) [945-963]	5' GGACAGGCCUCUACAACUAdTdT (SEQ ID NO: 5) [945-963]
		안티센스	5' UAGUUGUAGAGGCCUGUCCUU (SEQ ID NO: 4) [945-963]	5' UAGUUGUAGAGGCCUGCCdTdT (SEQ ID NO: 6) [945-963]
siHSP47-Cd	인간/레프트 hsp47	센스	5' GGACAGGCCUCUACAACUACUACGA (SEQ ID NO: 7) [945-969]	5' GGACAGGCCUCUACAACUACUACdGdA (SEQ ID NO: 9) [945-969]
		안티센스	5' UCGUAGUAGUUGUAGAGGCCUGUCCUU (SEQ ID NO: 8) [945-969]	5' UCGUAGUAGUUGUAGAGGCCUGUCCUU (SEQ ID NO: 10) [945-969]
siHSP47-1	인간/레프트 hsp47	센스	5' CAGGCCUCUACAACUACUAAU (SEQ ID NO: 11) [948-966]	5' CAGGCCUCUACAACUACUAdTdT (SEQ ID NO: 13) [948-966]
		안티센스	5' UAGUAGUUGUAGAGGCCUGUU (SEQ ID NO: 12) [948-966]	5' UAGUAGUUGUAGAGGCCUGdTdT (SEQ ID NO: 14) [948-966]
siHSP47-1d	인간 hsp47	센스	5' CAGGCCUCUACAACUACUACGACGA (SEQ ID NO: 15) [948-972]	5' CAGGCCUCUACAACUACUACGdCdA (SEQ ID NO: 17) [948-972]

[0837]

		안티센스	5' UCGUCGUAGUAGUUGUAGAGGCCUGUU (서열 번호: 16) [948-972]	5' UCGUCGUAGUAGUUGUAGAGGCCUGUU (SEQ ID NO: 18) [948-972]
siHsp47-2	인간 hsp47	센스	5' GAGCACUCCAAGAUAACUUU (서열 번호: 19) [698-717]	5' GAGCACUCCAAGAUAACUdTdT (SEQ ID NO: 21) [698-717]
		안티센스	5' AGUUGAUCUUGGAGUGCUCUU (서열 번호: 20) [698-716]	5' AGUUGAUCUUGGAGUGCUCdTdT (SEQ ID NO: 22) [698-716]
siHsp47-2d	인간 hsp47	센스	5' GAGCACUCCAAGAUAACUCCGCG (서열 번호: 23) [698-722]	5' GAGCACUCCAAGAUAACUCCGdCdG (SEQ ID NO: 25) [698-722]
		안티센스	5' CGCGGAAGUUGAUCUUGGAGUGCUCUU (서열 번호: 24) [698-722]	5' CGCGGAAGUUGAUCUUGGAGUGCUCUU (SEQ ID NO: 26) [698-722]
siHsp47-2d 레프트	레프트 Gp46	센스	5' GAACACUCCAAGAUAACUCCGAG (서열 번호: 27) [587-611]	5' GAACACUCCAAGAUAACUCCGdAdG (SEQ ID NO: 29) [587-611]
		안티센스	5' CUCGGAAGUUGAUCUUGGAGUGUUCUU (서열 번호: 28) [587-611]	5' CUCGGAAGUUGAUCUUGGAGUGUUCUU (SEQ ID NO: 30) [587-611]
siHsp47-3	인간 hsp47 eDNA	센스	5' CUGAGGCCAUUGACAAGAAUU (서열 번호: 31) [1209-1227]	5' CUGAGGCCAUUGACAAGAdTdT (SEQ ID NO: 33) [1209-1227]
		안티센스	5' UUCUUGUCAUUGGCCUCAGUU (서열 번호: 32) [1209-1227]	5' UUCUUGUCAUUGGCCUCAGdTdT (SEQ ID NO: 34) [1209-1227]

[0838]

siHsp47-3d	인간 hsp47	센스	5' CUGAGGCCAUUGACAAGAACAAGGC (서열 번호: 35) [1209-1233]	5' CUGAGGCCAUUGACAAGAACAAGdGdC (서열 번호: 37) [1209-1233]
		안티센스	5' GCCUUGUUCUUGUCAAUUGGCCUCAGUU (서열 번호: 36) [1209-1233]	5' GCCUUGUUCUUGUCAAUUGGCCUCAGUU (서열 번호: 38) [1209-1233]
siHsp47-4	인간 hsp47	센스	5' CUACGACGACGAGAAGGAAUU (서열 번호: 39) [964-982]	5' CUACGACGACGAGAAGGAAdTdT (서열 번호: 41) [964-982]
		안티센스	5' UUCCUUCUCGUCGUCGUAGUU (서열 번호: 40) [964-982]	5' UUCCUUCUCGUCGUCGUAGdTdT (서열 번호: 42) [964-982]
siHsp47-4d	인간 hsp47	센스	5' CUACGACGACGAGAAGGAAAAGCUG (서열 번호: 43) [964-988]	5' CUACGACGACGAGAAGGAAAAGCdTdG (서열 번호: 45) [964-988]
		안티센스	5' CAGCUUUUCCUUCUCGUCGUCGUAGUU (서열 번호: 44) [964-988]	5' CAGCUUUUCCUUCUCGUCGUCGUAGUU (서열 번호: 46) [964-988]
siHsp47-5	인간 hsp47	센스	5' GCCACACUGGGAUGAGAAAUU (서열 번호: 47) [850-870]	5' GCCACACUGGGAUGAGAAAAdTdT (SEQ ID NO: 49) [850-870]
		안티센스	5' UUUCUCAUCCAGUGUGGCUU (서열 번호: 48) [850-868]	5' UUUCUCAUCCAGUGUGGcTdT (서열 번호: 50) [850-868]
siHsp47-6	인간 hsp47	센스	5' GCAGCAAGCAGCACUACAAUU (서열 번호: 51) [675-693]	5' GCAGCAAGCAGCACUACAAdTdT (서열 번호: 53) [675-693]

[0839]

		안티센스	5' UUGUAGUGCUGCUUGCUGCUU (서열 번호: 52) [675-693]	5' UUGUAGUGCUGCUUGCUGCdTdT (서열 번호: 54) [675-693]
siHsp47-7	인간 hsp47	센스	5' CCGUGGGUGUCAUGAUGAUUU (서열 번호: 55) [921-939]	5' CCGUGGGUGUCAUGAUGAUdTdT (서열 번호: 57) [921-939]
		안티센스	5' AUCAUCAUGACACCCACGGUU (서열 번호: 56) [921-939]	5' AUCAUCAUGACACCCACGGdTTdT (서열 번호: 58) [921-939]

[0840]

[0841]

본 명세서에 언급된 또는 인용된 논문, 특허 및 특허출원, 및 모든 다른 문헌 및 전자적으로 이용가능한 정보의 내용은 각 개개의 간행물이 구체적이고 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 표시되는 것과 같이 본 명세서에 그것 전체가 동일한 정도로 참고로 포함된다.

[0843]

출원인들은 임의의 이러한 논문, 특허, 특허 출원, 또는 다른 물리적 및 전자적 문헌에 물리적으로 포함하는 권리를 보유한다.

[0844]

다양한 치환 및 변형이 본 발명의 범주 및 정신으로부터 벗어나지 않고 본 명세서에 개시된 본 발명으로 만들어질 수 있다는 것은 당업자에게 용이하게 명백하다. 따라서, 이러한 추가적인 구체예는 본 발명 및 다음의 특허 청구범위 내에 있다. 본 발명은 당업자가 RNAi 활성을 매개하는 개선된 활성을 가지는 핵산 구성체를 만드는 것에 대해 다양한 조합 및/또는 치환을 시험하는 것을 교시한다. 이러한 개선된 활성은 세포 반응 매개 RNAi의 개선된 안정성, 개선된 생체이용가능성, 및/또는 개선된 활성화를 포함할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 설명되는 특정 구체예는 제한적이지 않으며, 당업자는 본 명세서에서 설명된 변형의 특정 조합이 개선된 RNAi 활성을 가지는 핵산 분자를 확인하는 것에 대한 지나친 실험 없이 시험될 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다.

[0845]

본 명세서에서 예시적으로 설명된 본 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 구성요소 또는 구성요소들, 제한 또는 제한들의 부재하에서 적절하게 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 발명을 설명하는 내용에서(특히 다음의 특허청구범위의 내용에서) 단수의 용어 및 유사한 언급은, 본 명세서에서 달리 표시되거나 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는다면, 단수와 복수를 둘 다 다루는 것으로 해석되어야 한다. 용어 "포함하는", "가지는", "포함하는", "함유하는" 등은 확장적으로 및 제한없이 해석될 것이다(예를 들어, "포함하지만 제한되지 않는다"). 본 명세서의 수치 범위의 인용은 달리 표시되지 않는다면, 각 별개의 수치가 범위 내에 속하는 것으로 개별적으로 언급되는 약칭 방법으로서 작용하는 것으로 의도되며, 각 별개의 값은 본 명세서에 개별적으로 인용되는 것과 같이 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에서 설명된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 표시되지 않는다면, 또 다르게는 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는다면 임의의 적당한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 임의의 및 모든 실시예의 사용, 또는 예시적 언어(예를 들어 "예컨대")는 단지 본 발명을 더 분명히 하기 위한 의도이며, 달리 청구되지 않는다면, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 제안하는 것은 아니다. 본 명세서의 어떤 언어도 본 발명의 실행에 필수적인 것으로서 임의의 청구되지 않는 구성요소를 나타내

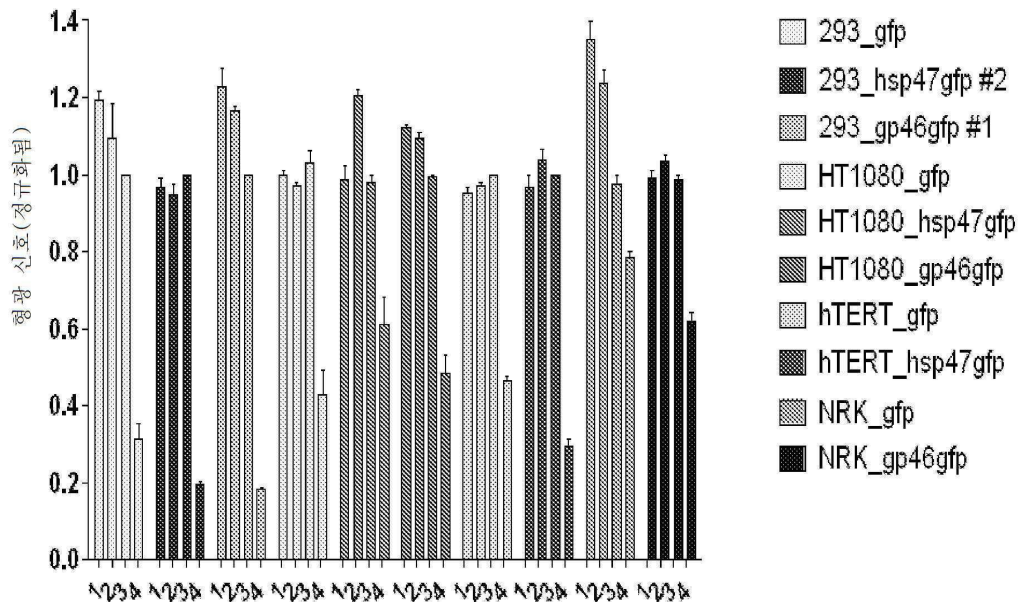
는 것으로 해석되어서는 안 된다. 추가적으로, 본 명세서에서 사용된 용어 및 표현은 설명의 용어로서 사용되었고, 제한의 용어는 아니며, 나타내고 설명한 특징의 어떤 동등물 또는 그것의 일부를 제외하는 용어 및 표현의 사용으로 의도되지 않지만, 청구되는 본 발명의 범주 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 인식된다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구체예 및 선택적 특징에 의해 구체적으로 개시되지만, 개시된 본 명세서에 포함된 본 발명의 변형 및 변화는 당업자에 의해 재구분되며, 이러한 변형 및 변화는 이 발명의 범주 내인 것으로 생각되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

[0846]

본 발명은 본 명세서에서 넓고 일반적으로 설명되었다. 일반적 개시 내에 속하는 각각의 더 좁은 종들 및 하위 그룹은 본 발명의 부분을 형성한다. 이는 절단된 물질이 본 명세서에 구체적으로 인용되는지 여부와는 관계없이, 속(genus)으로부터 임의의 대상 물질을 제거하는 조건부 또는 부정적 제한을 가지는 본 발명의 일반적 설명을 포함한다. 추가로 본 발명의 특징 또는 양태들이 마쿠시 군의 용어로 설명되는 경우, 당업자는 따라서 본 발명이 마쿠시 군의 임의의 개개 구성요소 또는 하위그룹의 구성요소에 대해 설명된다는 것을 인식할 것이다.

도면

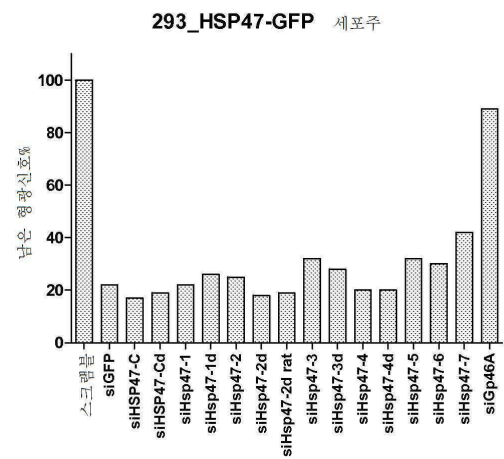
도면1



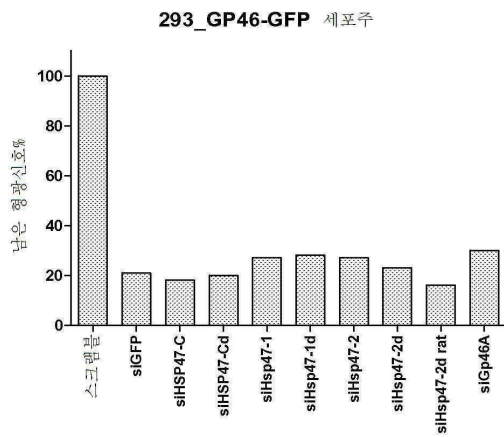
처리군 :

1. 세포만
2. RNAiMAX
3. RNAiMAX + 스크램블된 siRNA
4. RNAiMAX + siGFP

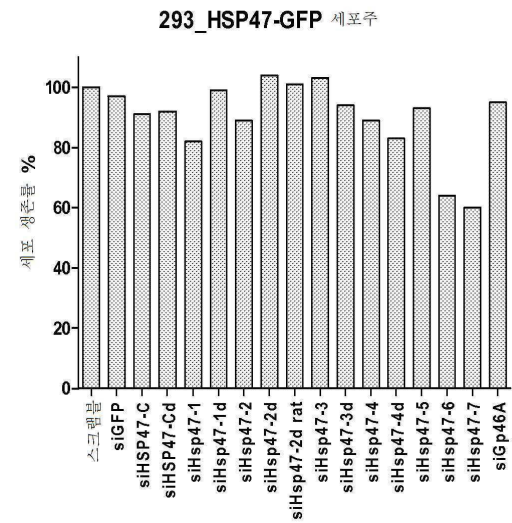
도면2a



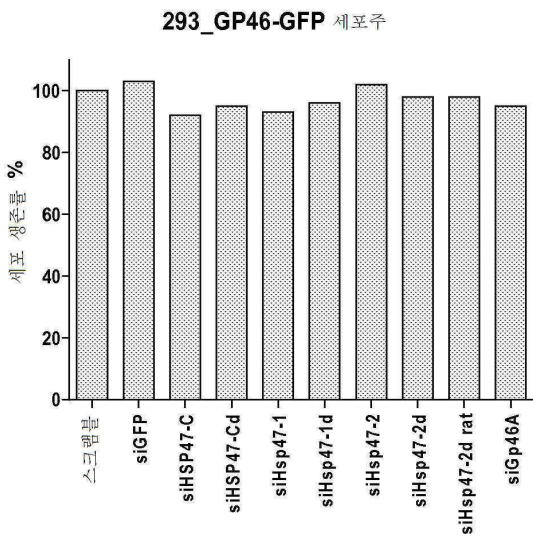
도면2b



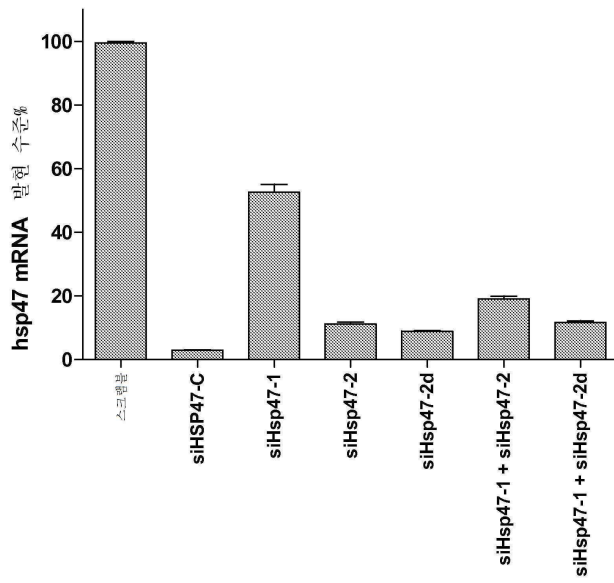
도면2c



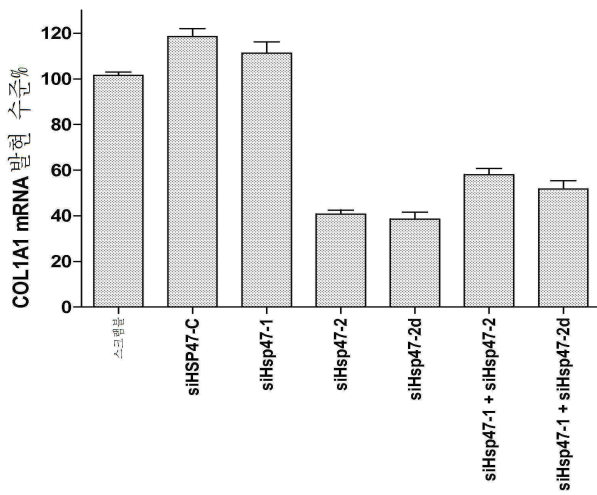
도면2d



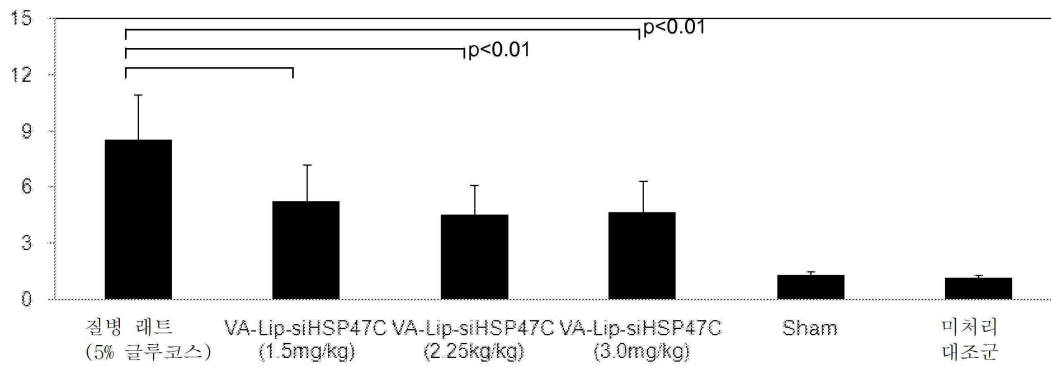
도면3



도면4



도면5



도면6

(NM_001235 cDNA 서열에 기반한 mRNA)

```

1 ucuuuggcuu uuuuuggcgg agcugggggcg cccuccggaa gcguuuccaa cuuuccagaa
61 guuucucggg acgggcagga gggggugggg acugccauau auagaucccg ggagcagggg
121 agcgggcuaa gaguagaauu gugucgcggc ucgagagcga gagucacguc ccggcgcuag
181 cccagcccca cccaggccca ccguggugca cgcaaaccac uuccuggccca ugcgcucccu
241 ccugcuucuc agcgcuccuu gccuccugga ggcggccug gccgcccagg ugaagaaacc
301 ugcagccgca gcagcuccug gcacugcgga gaaguugagc cccaaggcgg ccacgcuugc
361 cgagcgcgag gccggccuug ccuucagcuu guaccaggcc auggccagg accaggcagu
421 ggagaacauc cuggugucac ccgugguggu ggccucgucg cuagggcucg ugucgcuggg
481 cggcaaggcg accacggcgu cgaggccaa ggcagugcug agcgccgagc agcugcgcg
541 cgaggaggug cacgccggcc uggcgagcu gcugcgcuca cucagcaacu ccacggcgcg
601 caacugagac uggaagcugg gcagccgacu guacggacc agcucaguga gcuucgcuga
661 ugacuucgug cgacgagca agcagcacua caacugcgag cacuccaaga ucaacuuccg
721 cgacaagcgc agcgcgcugc aguccaucaa cgagugggcc gcgcagacca ccgacggcaa
781 gcugcccagc gucaccagg acguggagcg cacggagcgc gccucgcuag ucaacgccau
841 guucuucaag ccacacuggg augagaaauu ccaccacaag augguggaca accgugcuu
901 cauggugacu cgguccuaua ccgugggugu caugaugaug caccggacag gccucuacaa
961 cuacuacgac gacgagaagg aaaagcugca aaucguggag augcccuug cccacaagcu
1021 cuccagccuc aucauccuca ugccccauca cguggagccu cucgagcgcc uugaaaagcu
1081 gcuaaaccaaa gagcgcguga agaucuggau ggggaagaug cagaagaagg cuguugccau
1141 cuccuugccc aaggguugug uggaaggugac ccaugaccug cagaacacac uggcugggcu
1201 gggccugacu gaggccauug acaagaacaa ggccgacuug ucacgcaugu caggcaagaa
1261 ggaccugua cuggccagcg uguuccacgc caccgccuuu gaguuggaca cagauggcaa
1321 ccccuugac caggacaucu acgggcgcga ggagcugcgc agccccaagc uguucacgc
1381 cgaccacccc ucaucuucc uagugcgga caccacaagc ggcucccugc uauucauug
1441 gcgcuugguc cggccuaagg gugacaagau gcgagacgag uauaagggcc ucaggguuca
1501 cacaggauug caggaggcau ccaaaggcuc cugagacaca ugggugcuau uggguuggg
1561 ggggagguga gguaccagcc uuggauacuc cauggggugg ggguggaaaa acagaccggg
1621 guucccgugu gccugagcgg accuuccag cuagaauuca cuccacuug acaugggcc
1681 cagauaccuu gaugcugagc ccggaaacuc cacauccugu gggaccuggg ccuagucuu
1741 ucugccugcc cugaaagucc cagaucagc cugccucaa cagauucau auuuauagcc
1801 agguaccuuc ucaccuguga gaccaaauug agcuaggggg gucagccagc ccuucucuga
1861 cacuaaaaca ccucagcug cucccagcu cuuuccaac cucuccaac uauaaaacua
1921 ggugcugcag cccuggggac caggcacccc cagaauagac uggccgcagu gaggcggaau
1981 gagaaggagc ucccaggagg ggcuuucugg cagacucugg ucaagaagca ucgugucugg
2041 cguugugggg augaacuuuu uguuuuuuuu cuuccuuuuu uaguucuua aagaugggga
2101 gggaaggggg aacaugagcc uuuguugcua ucaauccaag aacuuuuuu uacauuuuuu
2161 uuuucaauaa aacuuuucca augacaauuu guuggagcgu ggaaaaaa (SEQ ID NO: 1)

```

도면7

(단백질 서열 NP_001226)

```

1 MRSLLLLSAF CLLEAALAAE VKKPAAAAAP GTA EKLS PKA ATLAERSAGL AFSLYQAMAK
61 DQAVENILVS P VV VASSLGL VSLGGKATTA SQAKAVLSAE QLRDEEVHAG LGELLRLSLN
121 STARNVTWKL GSRLYGPSSV SFADDFVRSS KQHYNCEHSK INFRDKRSAL QSINEWAAQT
181 TDGKLPEVTK DVERTDGALL VNAMEFFKPHW DEKFHHKMVD NRGFMVTRSY TVGVMMMHRT
241 GLYNYDDEK EKLQIVEMPL AHKLSSLIIL MPHHVEPLER LEKLLTKEQL KIWMGKMQKK
301 AVAISLPKGV VEVTHDLQKH LAGLGLTEAI DKNKADLSRM SGKKDLYLAS VFHATAFELD
361 TDGNPFQDI YGREELRSPK LFYADHPFIF LVRDTQSGSL LFIGRLVRPK GDKMRDEL
(서열 번호: 2)

```

도면8

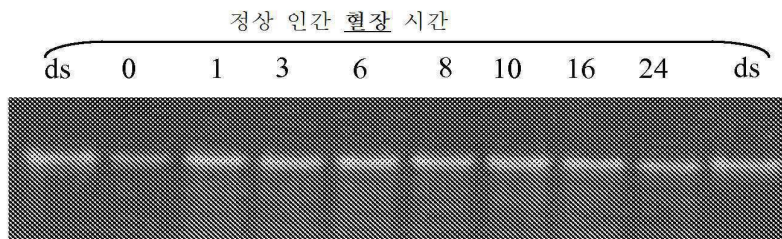
(NM_001235의 암호화 서열)

```

1  atgcgctccc  tectgtcttct  cagcgcccttc  tgcctccttg  aggcggccct  ggccgcccag
61  gtgaagaaac  ctgcagccgc  agcagctcct  ggcaactgag  agaagttgag  cccaagggcg
121  gccacgcttg  ccgagcgccg  cgccggcctg  gccttcagct  tgtaccaggc  catggccaag
181  gaccagggag  tggagaacat  cctgggtgtca  ccctgggtgg  tggcctcgtc  gctagggctc
241  gtgtcgctgg  gcggcaaggc  gaccacggcg  tcgcaggcca  aggcagtgtc  gagcgccgag
301  cagctgcgcg  acgaggaggt  gcacgcccgc  ctgggcgagc  tgtgcgctc  actcagcaac
361  tccacggcgc  gcaacgtgac  ctggaagctg  ggcaagccgc  tgtacggacc  cagctcagtg
421  agcttcgctg  atgacttcgt  gcgcagcagc  aagcagcact  acaactgcga  gcactccaag
481  atcaacttcc  gcgacaagcg  cagcgcgctg  cagtccatca  acgagtgggc  cgcgcagacc
541  accgacggca  agctgcccga  ggtcaccaag  gacgtggagc  gcacggacgg  cgccttgcta
601  gtaacggcca  tggtcttcaa  gccacactgg  gatgagaaat  tccaccacaa  gatggtggac
661  aaccgtggct  tcatggtgac  tcggtcctat  accgtgggtg  tcatgatgat  gcaccggaca
721  ggctcttaca  actactacga  cgacgagaag  gaaaagctgc  aaatcgtgga  gatgcccttg
781  gccacaaagc  tctccagcct  catcatcctc  atgcccacac  acgtggagcc  tctcgagcgc
841  cttgaaaaag  tgctaaccac  agagcagctg  aagatctgga  tggggaagat  gcagaagaag
901  gctgttgcca  tctccttgcc  caagggtgtg  gtggagggtg  cccatgacct  gcagaaacac
961  ctggctgggc  tgggcctgac  tgaggccatt  gacaagaaca  aggcgcgact  gtcacgcatg
1021  tcaggcaaga  aggacctgta  cctggccagc  gtgttccacg  ccaccgcctt  tgagttggac
1081  acagatggca  acccctttga  ccaggacatc  tacgggcgcg  aggagctgcg  cagccccaag
1141  ctgttctacg  ccgaccaccc  cttcatcttc  ctagtgcggg  acacccaaag  cggctccctg
1201  ctattcattg  ggcgcctggt  ccggcctaag  ggtgacaaga  tgcgagacga  gttatag
(서열 번호: 59)

```

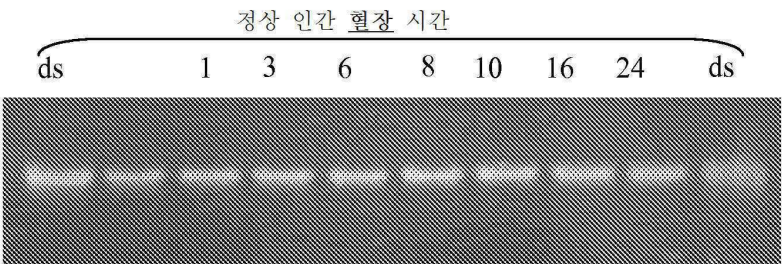
도면9a



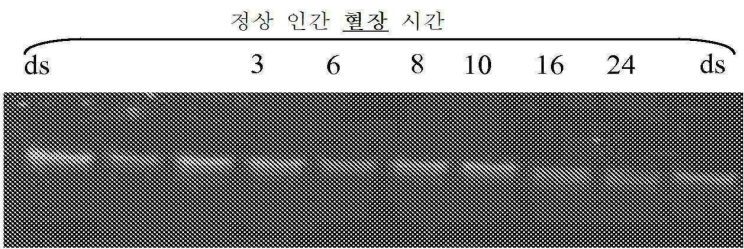
도면9b



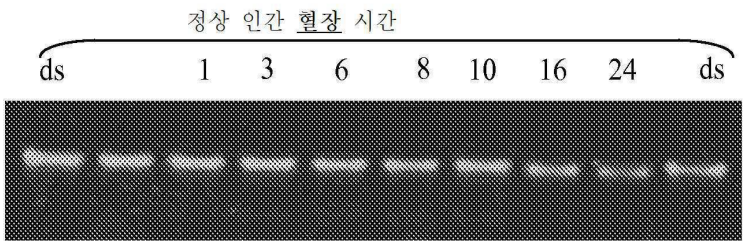
도면9c



도면9d



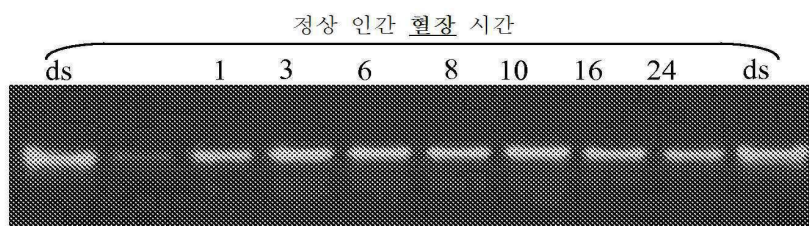
도면9e



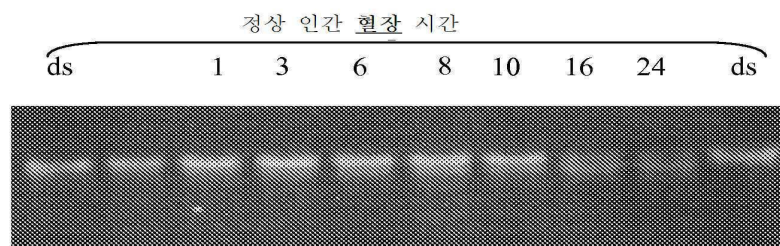
도면9f



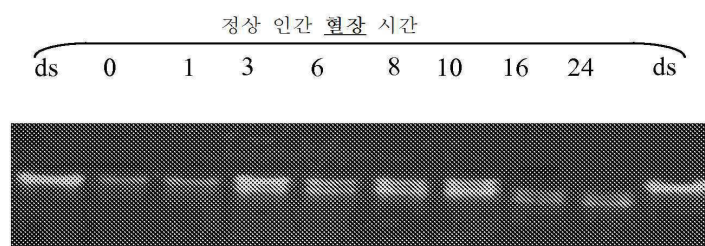
도면9g



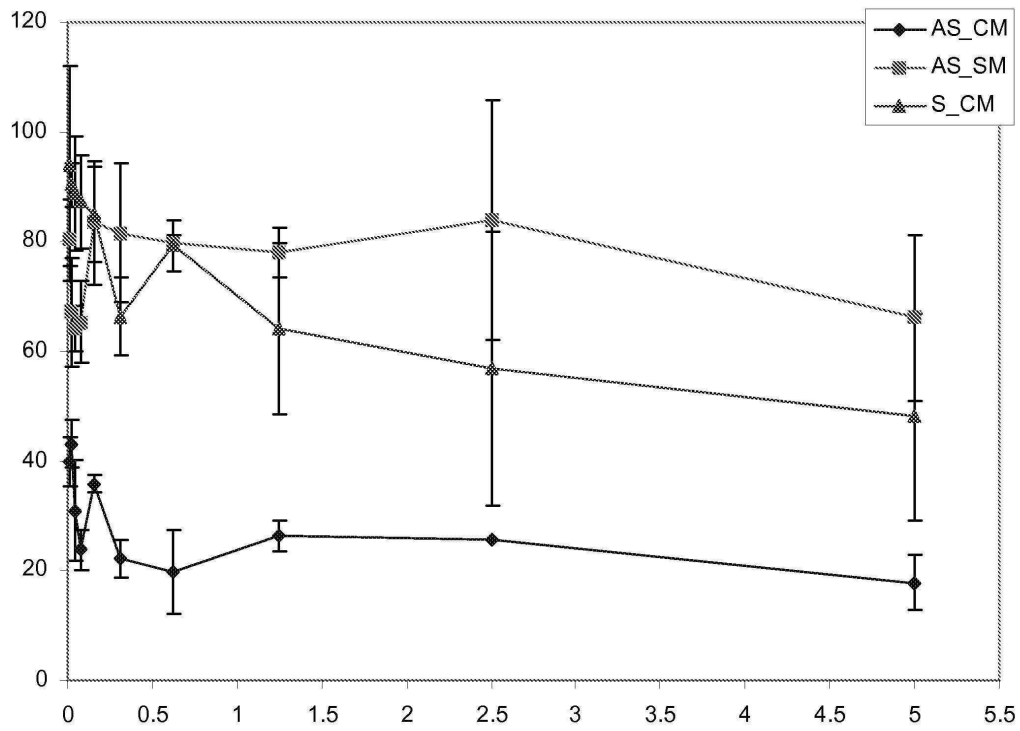
도면9h



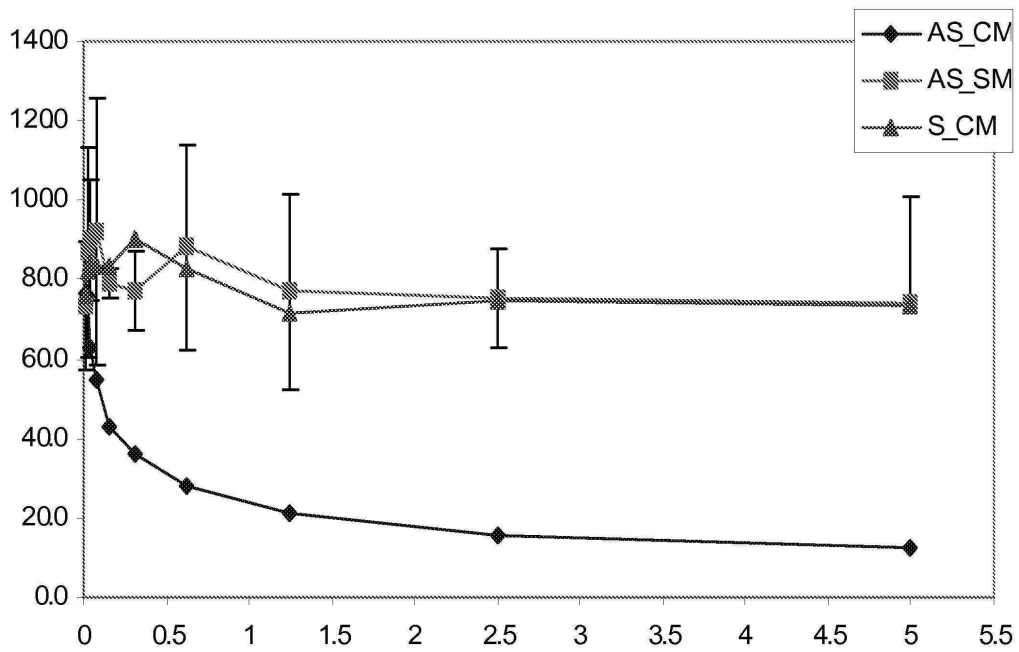
도면9i



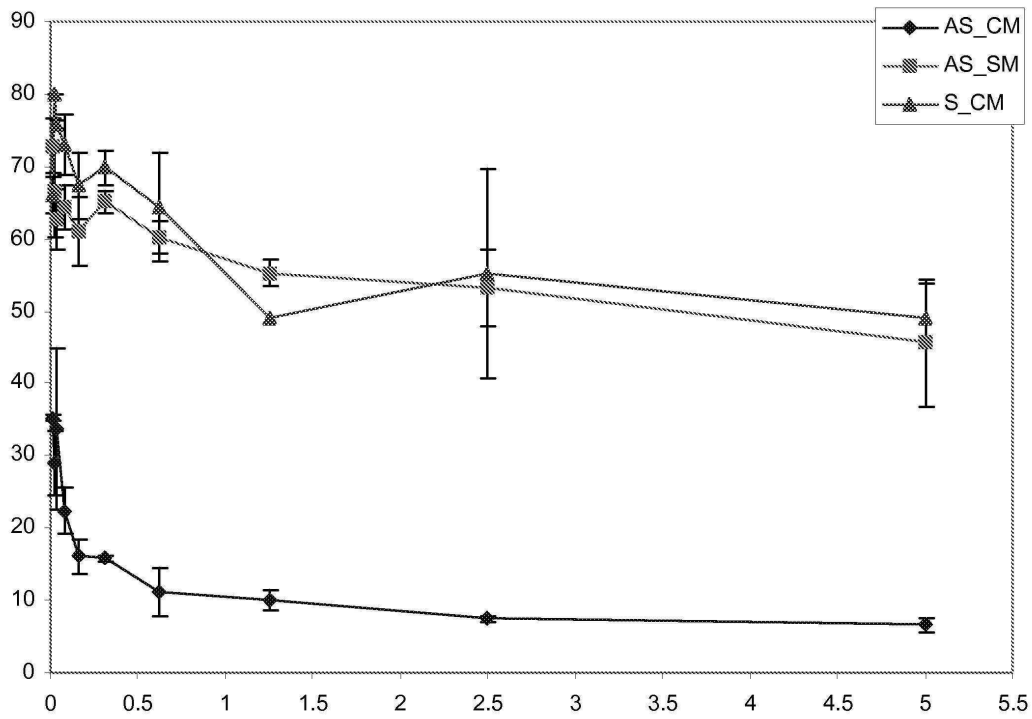
도면10a



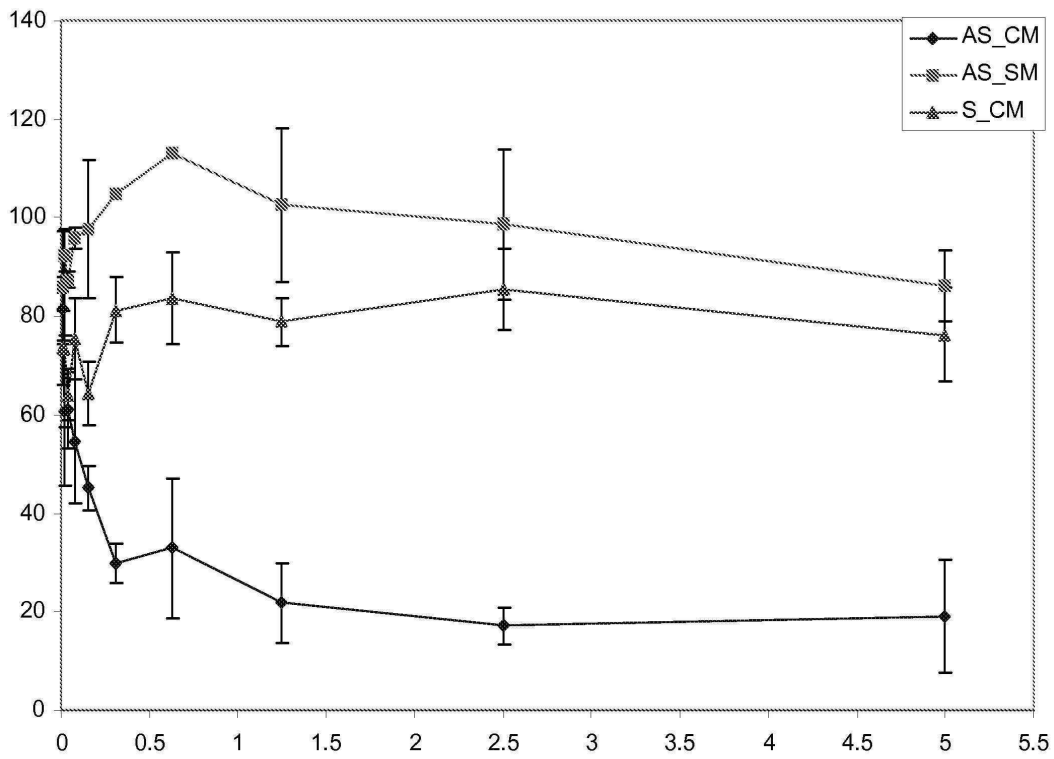
도면10b



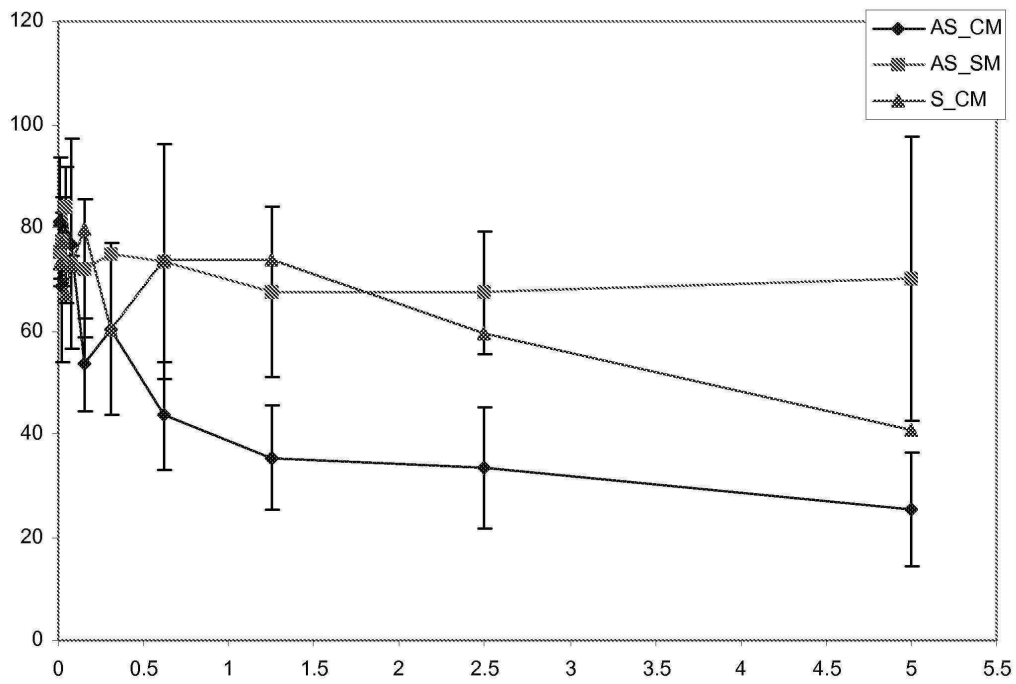
도면10c



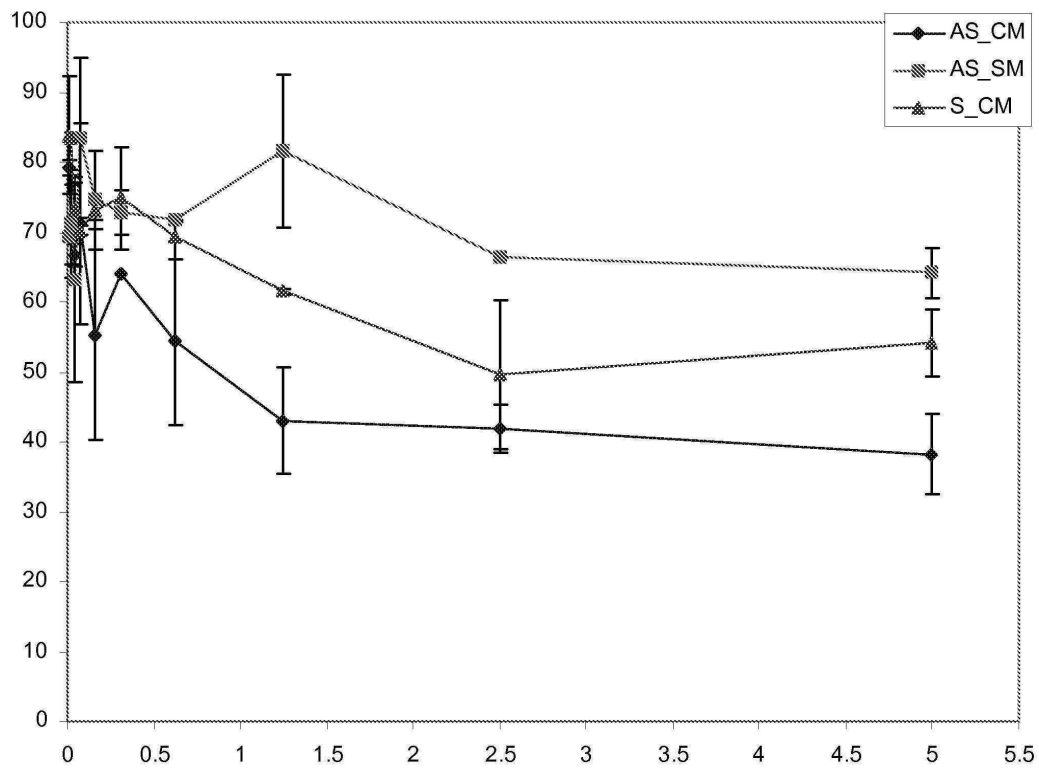
도면10d



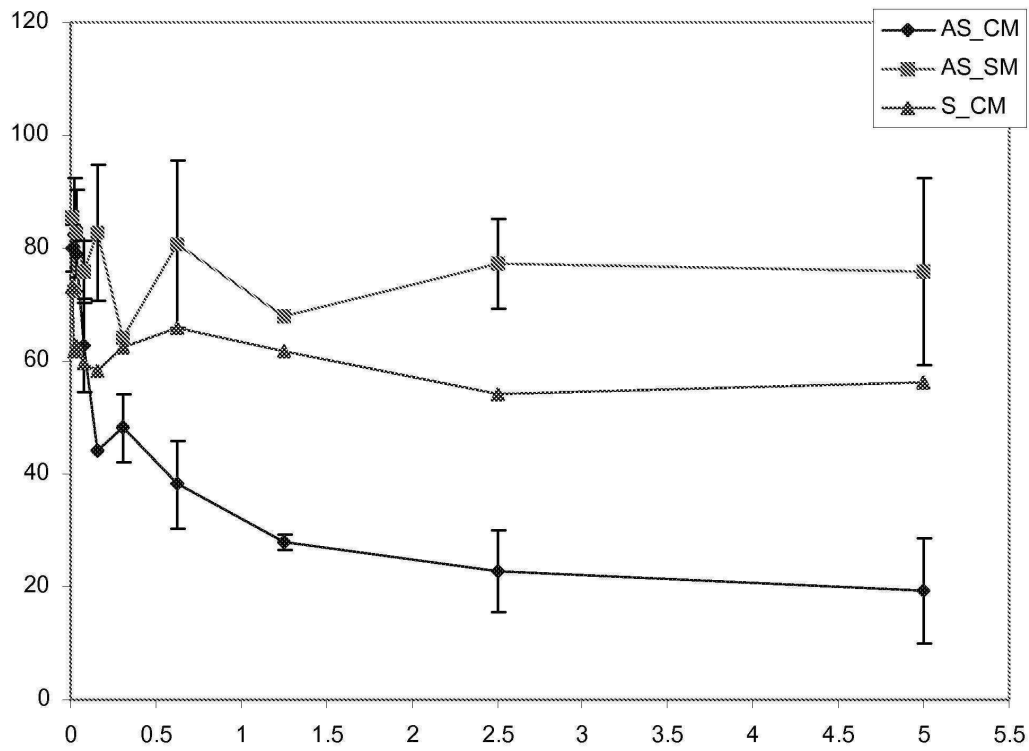
도면10e



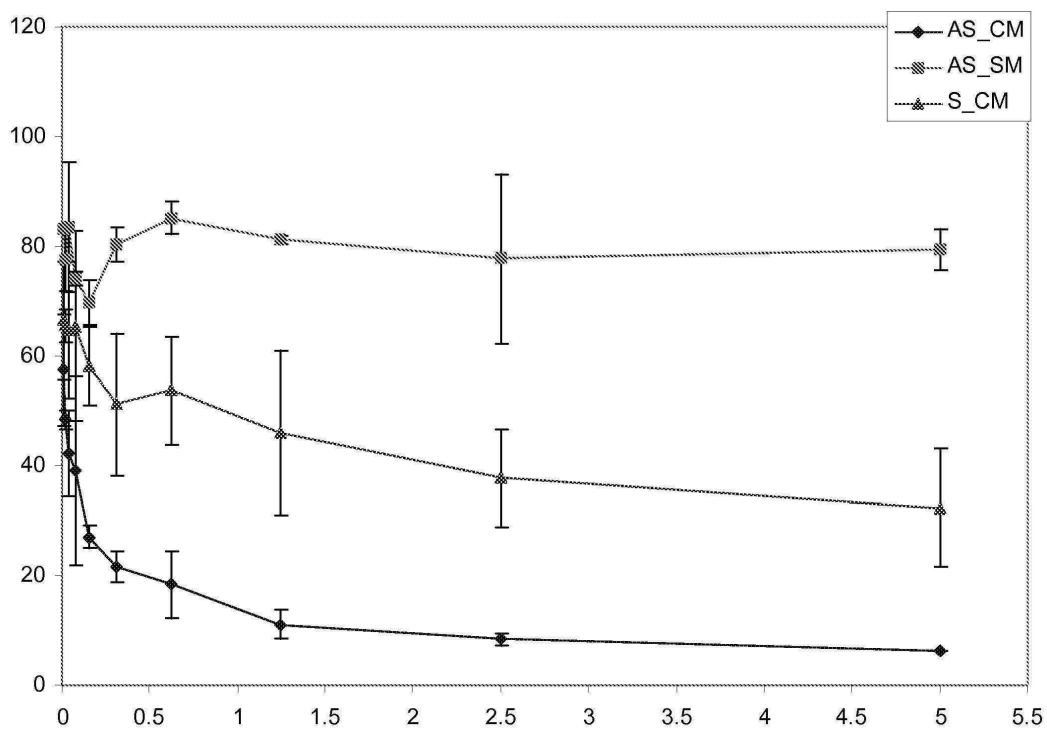
도면10f



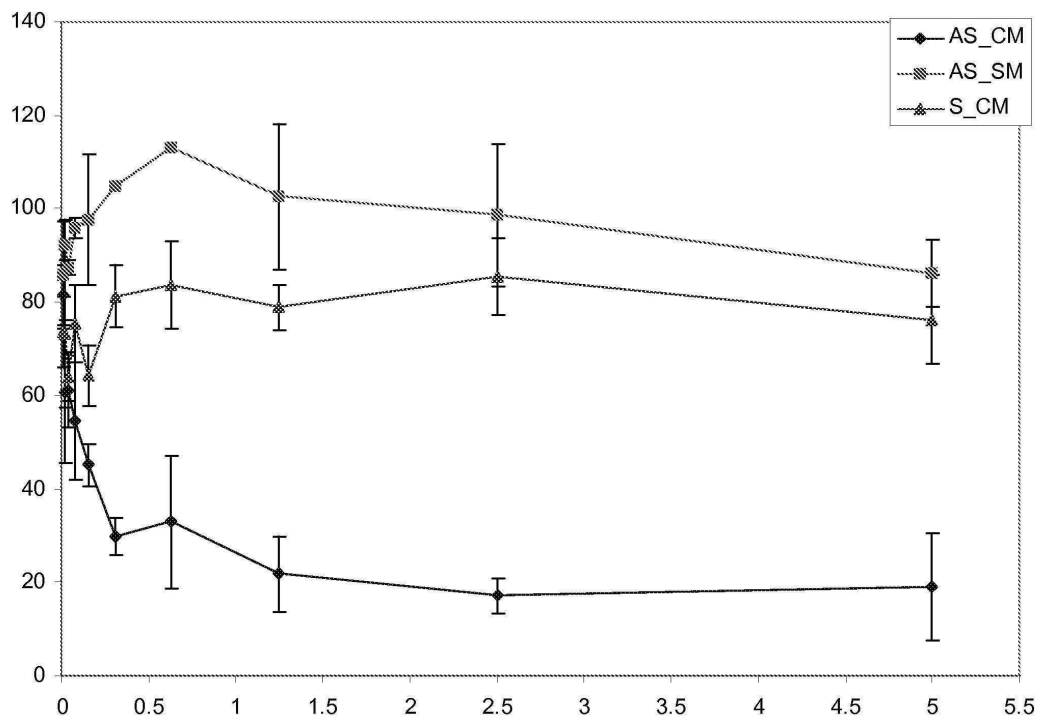
도면10g



도면10h



도면10i



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Quark Pharmaceuticals, Inc.

Nitto Denko Corporation

<120> MODULATION OF HSP47 EXPRESSION

<130> WO/2011/072082

<140> PCT/US2010/059578

<141> 2010-12-08

<150> 61/285,149

<151> 2009-12-09

<150> 61/372,072

<151> 2009-08-09

<150> 61/307,412

<151> 2010-02-23

<160> 2845

<170> PatentIn version 2.0

<210> 1

<211> 2208

<212> RNA

<213> Homo_Sapiens

<400> 1

```

ucuuuggcuu uuuuuggcgg agcuggggcg ccuuccggaa gcguuuccaa cuuuccagaa      60

guuucucggg acgggcagga ggggugggg acugccauau auagaucagg gagcagggg      120
agcgggcuaa gaguagaauu gugucgcggc ucgagagcga gagucacguc ccggcgcuag      180
cccagcccga cccaggccca ccguggugca cgcaaaccac uuccuggcca ugcgcucuccu      240
ccugcuucuc agcgccuucu gccuccugga ggcgggccug gccgccgagg ugaagaaacc      300
ugcagccgca gcagcuccug gcacugcgga gaaguugagc cccaaggcgg ccacgcuugc      360
cgagcgagc gccggccug ccuucagcuu guaccaggcc auggccaagg accaggcagu      420
ggagaacauc cuggugucac ccgugguggu ggccucgucg cuagggcucg ugucgucggg      480

cggcaaggcg accacggcgu cgcaggccaa ggagugcug agcgccgagc agcugcgcg      540
cgaggaggug cagccggcc ugggcgagcu gcugcgcuca cucagcaacu ccacggcgcg      600
caacgugacc uggaagcugg gcagccgacu guacggaccc agcucaguga gcuucgcuga      660
ugacuucgug cgcagcagca agcagcacua caacugcgag cacuccaaga ucaacuuccg      720
cgacaagcgc agcgcgucg aguuccauaa cgaguggggc gcgcagacca ccgacggcaa      780
gcugcccag guaccaagg acguggagcg cacggacggc gccugcuag ucaacgccau      840
guucuuaag ccacacuggg augagaaauu ccaccacaag augguggaca accguggcuu      900

cauggugacu cgguccuaua ccgugggugu caugaugaug caccggacag gccucuacaa      960
cuacuacgac gacgagaagg aaaagcugca aaucguggag augccccugg cccacaagcu      1020
cuccagccuc aucauccua ugccccauca cguggagccu cucgagcgcc uugaaaagcu      1080
gcuaacaaaa gagcagcuga agaucuggau ggggaagaug cagaagaagg cuguugccau      1140
cuccuugccc aagggugugg uggaggugac ccaugaccug cagaaacacc uggcugggcu      1200
gggccugacu gaggccauug acaagaacaa ggccgacuug ucacgcaugu caggcaagaa      1260
ggaccuguac cuggccagcg uguuccacgc caccgccuuu gaguuggaca cagauggcaa      1320

cccuuugac caggacauu acgggcgcga ggagcugcgc agccccaagc uguucucgc      1380
cgaccacccc uucaucuucc uagugcggga caccaaaagc ggcuuccugc uauucauugg      1440
gcgccugguc cggccuaagg gugacaagau gcgagacgag uuauagggcc ucagggugca      1500
cacaggaugg caggaggcau ccaaggcuc cugagacaca ugggugcuau ugggguuggg      1560
ggggagguga gguaccagcc uuggauacuc cauggggugg ggguggaaaa acagaccggg      1620
guucccgugu gccugagcgg accuucccag cuagaauuca cuccacuugg acaugggccc      1680

```

cagauaccacau gaugcugagc ccggaaacuc cacauccugu gggaccuggg ccuauagucac 1740

ucugccugcc cugaaagucc cagaucagc cugccucaau caguauucac auuuauagcc 1800

agguaccuuc ucaccuguga gaccaaauug agcuaggggg gucagccagc ccucuucuga 1860

cacuaaaaca ccucagcugc cuccccagcu cuaucccaac cucucccaac uauaaaacua 1920

ggugcugcag cccugggac caggcacccc cagaugacc uggccgcagu gaggcggauu 1980

gagaaggagc ucccaggagg ggcuucuggg cagacucugg ucaagaagca ucgugucugg 2040

cguugugggg augaacuuuu uguuuuguuu cuuccuuuu uaguucuuca aagauaggga 2100

gggaaggggg acaugagcc uuuguugcua ucaauccaag aacuuuuuug uacauuuuuu 2160

uuuucacuaa aacuuuuuca augacuuuu guuggagcgu ggaaaaaa 2208

<210> 2

<211> 418

<212> PRT

<213> Homo_Sapiens

<400> 2

Met Arg Ser Leu Leu Leu Leu Ser Ala Phe Cys Leu Leu Glu Ala Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Glu Val Lys Lys Pro Ala Ala Ala Ala Pro Gly Thr

20 25 30

Ala Glu Lys Leu Ser Pro Lys Ala Ala Thr Leu Ala Glu Arg Ser Ala

35 40 45

Gly Leu Ala Phe Ser Leu Tyr Gln Ala Met Ala Lys Asp Gln Ala Val

50 55 60

Glu Asn Ile Leu Val Ser Pro Val Val Val Ala Ser Ser Leu Gly Leu

65 70 75 80

Val Ser Leu Gly Gly Lys Ala Thr Thr Ala Ser Gln Ala Lys Ala Val

85 90 95

Leu Ser Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Glu Val His Ala Gly Leu Gly

100 105 110

Glu Leu Leu Arg Ser Leu Ser Asn Ser Thr Ala Arg Asn Val Thr Trp

115 120 125

Lys Leu Gly Ser Arg Leu Tyr Gly Pro Ser Ser Val Ser Phe Ala Asp

130	135	140	
Asp Phe Val Arg Ser Ser Lys Gln His Tyr Asn Cys Glu His Ser Lys			
145	150	155	160
Ile Asn Phe Arg Asp Lys Arg Ser Ala Leu Gln Ser Ile Asn Glu Trp			
	165	170	175
Ala Ala Gln Thr Thr Asp Gly Lys Leu Pro Glu Val Thr Lys Asp Val			
	180	185	190
Glu Arg Thr Asp Gly Ala Leu Leu Val Asn Ala Met Phe Phe Lys Pro			
	195	200	205
His Trp Asp Glu Lys Phe His His Lys Met Val Asp Asn Arg Gly Phe			
	210	215	220
Met Val Thr Arg Ser Tyr Thr Val Gly Val Met Met Met His Arg Thr			
225	230	235	240
Gly Leu Tyr Asn Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys Glu Lys Leu Gln Ile Val			
	245	250	255
Glu Met Pro Leu Ala His Lys Leu Ser Ser Leu Ile Ile Leu Met Pro			
	260	265	270
His His Val Glu Pro Leu Glu Arg Leu Glu Lys Leu Leu Thr Lys Glu			
	275	280	285
Gln Leu Lys Ile Trp Met Gly Lys Met Gln Lys Lys Ala Val Ala Ile			
	290	295	300
Ser Leu Pro Lys Gly Val Val Glu Val Thr His Asp Leu Gln Lys His			
305	310	315	320
Leu Ala Gly Leu Gly Leu Thr Glu Ala Ile Asp Lys Asn Lys Ala Asp			
	325	330	335
Leu Ser Arg Met Ser Gly Lys Lys Asp Leu Tyr Leu Ala Ser Val Phe			
	340	345	350
His Ala Thr Ala Phe Glu Leu Asp Thr Asp Gly Asn Pro Phe Asp Gln			
	355	360	365
Asp Ile Tyr Gly Arg Glu Glu Leu Arg Ser Pro Lys Leu Phe Tyr Ala			
	370	375	380

Asp His Pro Phe Ile Phe Leu Val Arg Asp Thr Gln Ser Gly Ser Leu
 385 390 395 400
 Leu Phe Ile Gly Arg Leu Val Arg Pro Lys Gly Asp Lys Met Arg Asp
 405 410 415
 Glu Leu

<210> 3
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 3
 ggacaggccu cuacaacuau u 21

<210> 4
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 4
 uaguuguaga ggccuguccu u 21

<210> 5
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 5
 ggacaggccu cuacaacuat t 21

<210> 6
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223>

> Chemically synthesized
 <400> 6

uaguuguaga ggccugucct t	21
<210> 7	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 7	
ggacaggccu cuacaacuac uacga	25
<210> 8	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 8	
ucguaguagu uguagaggcc uguccuu	27
<210> 9	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 9	
ggacaggccu cuacaacuac uacdga	27
<210> 10	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 10	
ucguaguagu uguagaggcc uguccuu	27
<210> 11	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 11	
cagggccucua caacuacua u	21
<210>	
> 12	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 12	
uaguaguugu agaggccugu u	21
<210> 13	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 13	
cagggccucua caacuacuat t	21
<210> 14	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 14	
uaguaguugu agaggccugt t	21
<210> 15	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 15	
cagggccucua caacuacuac gacga	25
<210> 16	
<211> 27	
<212> RNA	

<213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 16
 ucgucguagu aguuguagag gccuguu 27
 <210> 17
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 17
 caggccucua caacuacuac gacdgdgda 27

 <210> 18
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 18
 ucgucguagu aguuguagag gccuguu 27
 <210> 19
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 19
 gagcacucca agaucaacuu u 21
 <210> 20
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 20
 aguugaucuu ggagugcucu u 21

 <210> 21

<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 21	
gagcacucca agaucaacut t	21
<210> 22	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 22	
aguugaucuu ggagugcuct t	21
<210> 23	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 23	
gagcacucca agaucaacuu ccgcg	25
<210> 24	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 24	
cgcggaaguu gaucuuggag ugcucuu	27
<210> 25	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 25	
gagcacucca agaucaacuu ccgdcg	27

<210> 26	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 26	
cgcggaaguu gaucuuggag ugcucuu	27
<210> 27	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 27	
gaacacucca agaucaacuu ccgag	25
<210> 28	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 28	
cucggaaguu gaucuuggag uguucuu	27
<210> 29	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 29	
gaacacucca agaucaacuu ccgdadg	27
<210> 30	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 30	
cucggaaguu gaucuuggag uguucuu	27
<210> 31	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 31	
cugaggccau ugacaagaau u	21
<210> 32	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 32	
uucuugucaa uggccucagu u	21
<210> 33	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 33	
cugaggccau ugacaagaat t	21
<210> 34	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 34	
uucuugucaa uggccucagt t	21
<210> 35	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 35

cugaggccau ugacaagaac aaggc

25

<210> 36

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 36

gccuuguucu ugucaauggc cucaguu

27

<210> 37

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 37

cugaggccau ugacaagaac aagdgdc

27

<210> 38

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 38

gccuuguucu ugucaauggc cucaguu

27

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 39

cuacgacgac gagaaggaau u

21

<210> 40

<211> 21

<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 40	
uuccuucucg ucgucguagu u	21
<210> 41	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 41	
cuacgacgac gagaaggaat t	21
<210> 42	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 42	
uuccuucucg ucgucguagt t	21
<210> 43	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 43	
cuacgacgac gagaaggaaa agcug	25
<210> 44	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 44	
cagcuuuucc uucucgucgu cguaguu	27

<210> 45
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 45
 cuacgacgac gagaaggaaa agctg 25
 <210> 46
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 46
 cagcuuuucc uucucgucgu cguaguu 27
 <210> 47
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 47
 gccacacugg gaugagaaau u 21
 <210> 48
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 48
 uuucucaucc caguguggcu u 21
 <210> 49
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 49

gccacacugg gaugagaaat t	21
<210> 50	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 50	
uuucucaucc cagugugct t	21
<210> 51	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 51	
gcagcaagca gcacuacaau u	21
<210> 52	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 52	
uuguagugcu gcuugcugcu u	21
<210> 53	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 53	
gcagcaagca gcacuacaat t	21
<210> 54	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 54

uuguagugcu gcuugcuget t 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 55

ccgugggugu caugaugauu u 21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 56

aucaucauga cacccacggu u 21

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 57

ccgugggugu caugaugaut t 21

<210> 58

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 58

aucaucauga cacccacggt t 21

<210> 59

<211> 1244

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

augcgcuccc uccugcuucu cagcgccuuc ugccuccugg aggcggcccu ggccgccgag 60

gugaagaaac cugcagccgc agcagcuccu ggccacugcgg agaaguugag ccccaaggcg 120

ggccacgcuug ccgagcgagc cgccggccug gccuucagcu uguaccaggc cauggccaag 180

gaccaggcag uggagaaauc cuggugucac ccugguggu ggccucgucg cuagggcucg 240

ugucgcuggg cggcaaggcg accacggcg cgcaggccaa ggccagucug agcgccgagc 300

agcugcgcg cagaggaggug cagccggcu ggccgagcug cugcgucac ucagcaacuc 360

cacggcgcg aacugaccu ggaagcuggg cagccacugu acggaccag cucagugagc 420

uucgcugaug acuucgugcg cagcagcaag cagcacuaca augcgagcac uccaagauca 480

acuuccgga caagcgagc gcgcugcagu ccaucaacga gugggcccgc agaccaccga 540

cggcaagcug ccgaggguca ccaaggacgu ggagcgacg gacggcgccc ugcagucaac 600

gccauuguu ucaagccaca cugggaugag aaauccacc acaagauggu ggacaaccgg 660

gcuucauggu gacucgguc uauaccgug gugucaugau gaugcaccgg acaggccucu 720

acaacacuac gacgacgaga aggaaaagcu gcaaaucgug gagaugcccc uggcccacaa 780

gcucuccagc cucaucaucc ucaugccca ucacguggag ccucucgagc gccuugaaaa 840

gcugcuaacc aaagagcagc ugaagaucug gauggggaag augcagagaa ggcuguugcc 900

aucuccuugc ccaagggugu gguggaggug acccaugacc ugcagaaaca ccggcugggc 960

ugggccugac ugaggccaau gacaagaaca aggccgacuu gucacgaug ucaggcaaaa 1020

ggaccuguac cuggccagcg uguuccacgc caccgccuuu gaguuggaca cagauggcaa 1080

cccuuugac caggacauu acggcgcgga ggagcugcg agccccaagc uguucucgc 1140

cgaccacccc ucaucuuccu agugcgggac acccaaagcg gcuccugcu auucauuggg 1200

cgccuggucc ggccuagggu gacaagaugc gagacgagu auag 1244

<210> 60

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 60

gagacacaug ggugcuaua 19

<210> 61

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 61
 gggaagaugc agaagaaga 19
 <210> 62
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 62
 gaagaaggcu guugccaau 19
 <210> 63
 <211> 19

 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 63
 acaagaugcg agacgagua 19
 <210> 64
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 64
 ggacaaccgu ggcucaua 19
 <210> 65
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 65

ugcaguccau caacgagua	19
<210> 66	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 66	
gccucaucau ccucaugca	19
<210> 67	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 67	
cgcgugcag uccauaaa	19
<210> 68	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 68	
cggacaggcc ucuacaaca	19
<210> 69	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 69	
ugacaagaug cgagacgaa	19
<210> 70	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 70	
ccagccucau cauccucaa	19
<210> 71	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 71	
gcugcagucc aucaacgaa	19
<210> 72	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 72	
gcagcgcgcu gcaguccaa	19
<210> 73	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 73	
ugagacacau gggugcuaa	19
<210> 74	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 74	
gguggaggug acccaugaa	19
<210> 75	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 75
 cuuugaccag gacaucaaa 19
 <210> 76
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 76
 ggaggugacc caugaccua 19
 <210> 77
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 77
 cuccugagac acaugggua 19

 <210> 78
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 78
 agaagaaggc uguugccaa 19
 <210> 79
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 79
 agcucuccag ccucacaa 19
 <210> 80

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 80
 cugcagucca ucaacgaga 19

<210> 81
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 81
 ccggacaggc cucuacaaa 19

<210> 82
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 82
 gcaccggaca ggccucuaa 19

<210> 83
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 83
 gcagaagaag gcuguugca 19

<210> 84
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 84

agaaggcugu ugccaucua	19
<210> 85	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 85	
agcgcagcgc gcugcagua	19
<210> 86	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 86	
gacacauggg ugcuaauuga	19
<210> 87	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 87	
gggccugacu gaggccaaua	19
<210> 88	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 88	
agacacaugg gugcuaaua	19
<210> 89	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 89	
ccaugaccug cagaaacaa	19
<210> 90	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 90	
agaugcagaa gaaggcuga	19
<210> 91	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 91	
caagcucucc agccucaua	19
<210> 92	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 92	
ugcagaagaa ggcuguuga	19
<210> 93	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 93	
cagccucauc auccucaua	19
<210> 94	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 94
 gacaggccuc uacaacuaa 19
 <210> 95
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 95
 gaugcagaag aagcugua 19

 <210> 96
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 96
 acccaugacc ugcagaaaa 19
 <210> 97
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 97
 acuccaagau caacuucca 19
 <210> 98
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 98
 acuccaagau caacuuccu 19

 <210> 99

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 99	
aggccucuac aacuacuaa	19
<210> 100	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 100	
cacuccaaga ucaacuca	19
<210> 101	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 101	
uccugagaca cauggguga	19
<210> 102	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 102	
gacaagauc gagacgaga	19
<210> 103	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 103	
ggugaccgau gaccugcaa	19

<210> 104
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 104
 ccgaggugaa gaaaccuga 19

<210> 105
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 105
 uccugagaca caugggugu 19

<210> 106
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 106
 gcacuccaag aucaacuua 19

<210> 107
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 107
 gugguggagg ugacccaaua 19

<210> 108
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 108	
gccgagguga agaaaccua	19
<210> 109	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 109	
gcucuccagc cucaucaua	19
<210> 110	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 110	
gaugcaccgg acaggccua	19
<210> 111	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 111	
cucuccagcc ucaucauca	19
<210> 112	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 112	
gcagaccacc gacggcaaa	19
<210> 113	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 113	
aguccaucaa cgaguggga	19
<210> 114	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 114	
accguggcuu cauggugaa	19
<210> 115	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 115	
gaaggcuguu gccaucuca	19
<210> 116	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 116	
gaagaucag aagaaggca	19
<210> 117	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 117	
ugaugaugca ccggacaga	19
<210> 118	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 118	
ccuuugacc aggacauca	19
<210> 119	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 119	
caguccauca acgagugga	19
<210> 120	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 120	
caaccguggc uucauggua	19
<210> 121	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 121	
cgacaagcgc agcgcgua	19
<210> 122	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 122	
gcaguccauc aacgaguga	19

<210> 123	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 123	
acagggccucu acaacuaca	19
<210> 124	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 124	
aagaugcaga agaaggcua	19
<210> 125	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 125	
cagcgcgcgug caguccaau	19
<210> 126	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 126	
gcgcagcgcg cugcaguca	19
<210> 127	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 127	

uauagcaccc augugucuc	19
<210> 128	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 128	
ucuucuucug caucuucc	19
<210> 129	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 129	
uauaggcaaca gccuucuuc	19
<210> 130	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 130	
uacucgucuc gcaucuugu	19
<210> 131	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 131	
uauagaagcca cgguugucc	19
<210> 132	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 132	
uacucguuga uggacugca	19
<210> 133	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 133	
ugcaugagga ugaugaggc	19
<210> 134	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 134	
uuugauggac ugcagcgcg	19
<210> 135	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 135	
uguuguagag gccuguccg	19
<210> 136	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 136	
uucgucucgc aucuuguca	19
<210> 137	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 137	
uugaggauga ugaggcugg	19
<210> 138	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 138	
uucguugaug gacugcagc	19
<210> 139	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 139	
uuggacugca gcgcgcugc	19
<210> 140	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 140	
uuagcaccca ugugucuca	19
<210> 141	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 141	
uucauggguc accuccacc	19
<210> 142	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 142
 uuagaugucc uggucaaag 19
 <210> 143
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 143
 uaggucaugg gucaccucc 19

 <210> 144
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 144
 uacccaugug ucucaggag 19
 <210> 145
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 145
 uuggcaacag ccuucuucu 19
 <210> 146
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 146

uugaugaggc uggagagcu	19
<210> 147	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 147	
ucucguugau ggacugcag	19
<210> 148	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 148	
uuuguagagg ccuguccgg	19
<210> 149	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 149	
uuagaggccu guccggugc	19
<210> 150	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 150	
ugcaacagcc uucuucugc	19
<210> 151	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 151

uagauggcaa cagccuucu 19

<210> 152

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 152

uacugcagcg cgcugcgcu 19

<210> 153

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 153

ucaauagcac ccauguguc 19

<210> 154

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 154

uauggccuca gucaggccc 19

<210> 155

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 155

uaauagcacc caugugucu 19

<210> 156

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 156
 uuguuucugc aggucaugg 19
 <210> 157
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 157
 ucagccuucu ucugcaucu 19
 <210> 158
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 158
 uaugaggcug gagagcuug 19

 <210> 159
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 159
 ucaacagccu ucuucugca 19
 <210> 160
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 160
 uaugaggaug augaggcug 19
 <210> 161

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 161
 uuaguuguag aggccuguc 19

<210> 162
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 162
 uacagccuuc uucugcauc 19

<210> 163
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 163
 uuuucugcag gucaugggu 19

<210> 164
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 164
 uggaaguuga ucuuggagu 19

<210> 165
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 165

aggaaguuga ucuuggagu	19
<210> 166	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 166	
uuaguaguug uagaggccu	19
<210> 167	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 167	
ugaaguugau cuuggagug	19
<210> 168	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 168	
ucacccaugu gucucagga	19
<210> 169	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 169	
ucucgucucg caucuuguc	19
<210> 170	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 170	
uugcagguca ugguucacc	19
<210> 171	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 171	
ucagguuucu ucaccucgg	19
<210> 172	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 172	
acacccaugu gucucagga	19
<210> 173	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 173	
uaaguugauc uuggagugc	19
<210> 174	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 174	
uaugggucac cuccaccac	19
<210> 175	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 175	
uagguuuuuu caccucggc	19
<210> 176	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 176	
uaugaugagg cuggagagc	19
<210> 177	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 177	
uagggcuguc cggugcauc	19
<210> 178	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 178	
ugaugaugag gcuggagag	19
<210> 179	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 179	
uuugccgucg guggucugc	19
<210> 180	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 180	
ucccacucgu ugauggacu	19
<210> 181	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 181	
uucaccauga agccacggu	19
<210> 182	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 182	
ugagauggca acagccuuc	19
<210> 183	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 183	
ugccuucuuc ugcaucuuc	19
<210> 184	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 184	
ucuguccggu gcaucauca	19

<210> 185
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 185
 ugauguccug gucaaaggg 19

<210> 186
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 186
 uccacucguu gauggacug 19

<210> 187
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 187
 uaccaugaag ccacguug 19

<210> 188
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 188
 uagcgcgucg cgcuugucg 19

<210> 189
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 189	
ucacucguug auggacugc	19
<210> 190	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 190	
uguaguugua gaggccugu	19
<210> 191	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 191	
uagccuucuu cugcaucuu	19
<210> 192	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 192	
uauggacugc agcgcgug	19
<210> 193	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 193	
ugacugcagc gcgcugcgc	19
<210> 194	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 194
 ggacaggccu cuacaacua 19

 <210> 195
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 195
 gagacacaug ggugcuauu 19
 <210> 196
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 196
 acaagaugcg agacgaguu 19
 <210> 197
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 197
 ccuuugacca ggacauca 19

 <210> 198
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 198
 gacccaugac cugcagaaa 19
 <210> 199
 <211> 19

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 199	
cggacaggcc ucuacaacu	19
<210> 200	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 200	
accggacagg ccucuacaa	19
<210> 201	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 201	
gcagcgcgcu gcaguccau	19
<210> 202	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 202	
gcgcgcugca guccaucaa	19
<210> 203	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 203	
cugagacaca ugggugcua	19

<210> 204
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 204
 agaagaaggc uguugccau 19
 <210> 205
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 205
 agcucuccag ccucaucau 19
 <210> 206
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 206
 cugcagucca ucaacgagu 19

 <210> 207
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 207
 cgcugcaguc caucaacga 19
 <210> 208
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 208

gacaagauc gagacgagu	19
<210> 209	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 209	
gggccugacu gaggccauu	19
<210> 210	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 210	
gaugcagaag aaggcuguu	19
<210> 211	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 211	
caccggacag gccucuaca	19
<210> 212	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 212	
agaugcagaa gaaggcugu	19
<210> 213	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 213
 agcgcgcugc aguccauca 19
 <210> 214
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 214
 ggaagaugca gaagaaggc 19
 <210> 215
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 215
 gaagaaggcu guugccauc 19

 <210> 216
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 216
 ugcaguccau caacgagug 19
 <210> 217
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 217
 ccugagacac augggugcu 19
 <210> 218
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 218
 cgcagcgcgc ugcagucca 19

<210> 219
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 219
 uaguuguaga ggccugucc 19

<210> 220
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 220
 aaauagcacc augugucuc 19

<210> 221
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 221
 aacucgucuc gcaucuugu 19

<210> 222
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 222
 uagauguccu ggucaaagg 19

<210> 223

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 223
 uuucugcagg ucauggguc 19
 <210> 224
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 224
 aguuguagag gccuguccg 19
 <210> 225
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 225
 uuguagaggc cuguccggu 19
 <210> 226
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 226
 auggacugca gcgcgcugc 19
 <210> 227
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 227

uugauggacu gcagcgcg	19
<210> 228	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 228	
uagcacccau gugucucag	19
<210> 229	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 229	
auggcaacag ccuucuucu	19
<210> 230	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 230	
augaugaggc uggagagcu	19
<210> 231	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 231	
acucguugau ggacugcag	19
<210> 232	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 232

ucguugaugg acugcagcg

19

<210> 233

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 233

acucgucucg caucuuguc

19

<210> 234

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 234

aauggccuca gucaggccc

19

<210> 235

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 235

aacagccuuc uucugcauc

19

<210> 236

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 236

uguagaggcc uguccggug

19

<210> 237

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 237
 acagccuucu ucugcaucu 19
 <210> 238
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 238
 ugauggacug cagcgcgcu 19
 <210> 239
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 239
 gccuucuucu gcaucuucc 19

 <210> 240
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 240
 gauggcaaca gccuucuuc 19
 <210> 241
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 241
 cacucguuga uggacugca 19
 <210> 242

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 242
 agcacccaug ugucucagg 19

<210> 243
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 243
 uggacugcag cgcgucgcg 19

<210> 244
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 244
 ggcagacucu ggucaagaa 19

<210> 245
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 245
 cagugaggcg gauugagaa 19

<210> 246
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 246

agccuuuguu gcuaucuu	19
<210> 247	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 247	
ccauguucuu caagccaca	19
<210> 248	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 248	
cccucuuucug acacuaaaa	19
<210> 249	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 249	
ccucaaucag uauucauau	19
<210> 250	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 250	
gagacacaug ggugcuauu	19
<210> 251	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 251	
gugacaagau gcgagacga	19
<210> 252	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 252	
gccacacugg gaugagaaa	19
<210> 253	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 253	
agaugcgaga cgaguuaa	19
<210> 254	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 254	
acgacgacga gaaggaaaa	19
<210> 255	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 255	
gccucuacaa cuacuacga	19
<210> 256	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 256
 agaucaacuu ccgcgacaa 19
 <210> 257
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 257
 acuacuacga cgacgagaa 19

 <210> 258
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 258
 agcccucuuc ugacacuaa 19
 <210> 259
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 259
 acaagaugcg agacgaguu 19
 <210> 260
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 260
 agccacacug ggaugagaa 19

 <210> 261

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 261	
aggaccaggc aguggagaa	19
<210> 262	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 262	
caggcaagaa ggaccugua	19
<210> 263	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 263	
accugugaga ccaaaauga	19
<210> 264	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 264	
cuuuguugcu aucaaucca	19
<210> 265	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 265	
gugagaccaa auugagcua	19

<210> 266
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 266
 cccugaaagu cccagauca 19

<210> 267
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 267
 ccuuugacca ggacauca 19

<210> 268
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 268
 gaccaggcag uggagaaca 19

<210> 269
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 269
 cgcgcaacgu gaccuggaa 19

<210> 270
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 270
 augagaaaau ccaccacaa 19
 <210> 271
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 271
 gaagaaaccu gcagccgca 19
 <210> 272
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 272
 cucucgagcg ccuugaaaa 19
 <210> 273
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 273
 ggaacaugag ccuuuguug 19
 <210> 274
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 274
 cucaccugug agaccaaau 19
 <210> 275
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 275

cuacgacgac gagaaggaa

19

<210> 276

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 276

accacaagau gguggacaa

19

<210> 277

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 277

cuggcacugc ggagaaguu

19

<210> 278

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 278

gguccuauac cgugggugu

19

<210> 279

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 279

ccaaccuc ccaacuua

19

<210> 280

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 280
 gagaaggaaa agcugcaaa 19
 <210> 281
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 281
 gccucucgag cgccuugaa 19
 <210> 282
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 282
 aggccauuga caagaacaa 19
 <210> 283
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 283
 gacccaugac cugcagaaa 19
 <210> 284
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 284
 cuccuggcac ugcggagaa 19

<210> 285	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 285	
cggacaggcc ucuacaacu	19
<210> 286	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 286	
gaugagaaa uccaccaca	19
<210> 287	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 287	
cacgcauguc aggcaagaa	19
<210> 288	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 288	
accucuccca acuauaaaa	19
<210> 289	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 289	

accaggcagu ggagaacau	19
<210> 290	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 290	
gggaacauga gccuuuguu	19
<210> 291	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 291	
agaauucacu ccacuugga	19
<210> 292	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 292	
gggcagacuc uggucaaga	19
<210> 293	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 293	
agaaggaaaa gcugcaau	19
<210> 294	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 294

ggcaguggag acauccug 19

<210> 295

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 295

gggaugagaa auuccacca 19

<210> 296

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 296

ccaagcuguu cuacgccga 19

<210> 297

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 297

accggacagg ccucucaa 19

<210> 298

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 298

cugccucaau caguauuca 19

<210> 299

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 299	
cagcccucuu cugacacua	19
<210> 300	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 300	
ccagccucau cauccucau	19
<210> 301	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 301	
agggugacaa gaugcgaga	19
<210> 302	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 302	
ggaccaggca guggagaac	19
<210> 303	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 303	
gcagcgcgcu gcaguccau	19
<210> 304	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 304
 gcgcgcugca guccaucaa 19
 <210> 305
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 305
 ccagauacca ugaugcuga 19

 <210> 306
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 306
 cuagugcggg acacccaaa 19
 <210> 307
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 307
 aggcagugga gaacauccu 19
 <210> 308
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 308

cugagacaca ugggugcua	19
<210> 309	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 309	
gauugagaag gagcuccca	19
<210> 310	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 310	
cgcagaccac cgacggcaa	19
<210> 311	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 311	
ccacacuggg augagaaau	19
<210> 312	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 312	
gcucagugag cuucgcuga	19
<210> 313	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 313

cgccuuugag uuggacaca

19

<210> 314

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 314

gggucagcca gccucuuc

19

<210> 315

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 315

gggcuucugg gcagacucu

19

<210> 316

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 316

gguaccuucu caccuguga

19

<210> 317

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 317

gccugccuca aucaguauu

19

<210> 318

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 318
 ucuacaacua cuacgacga 19
 <210> 319
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 319
 gggaagaugc agaagaagg 19
 <210> 320
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 320
 cgagaaggaa aagcugcaa 19

 <210> 321
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 321
 agaagaaggc uguugccau 19
 <210> 322
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 322
 cacaagcucu ccagccuca 19
 <210> 323

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 323
 gggugacaag augcgagac 19

<210> 324
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 324
 uguuggagcg uggaaaaaa 19

<210> 325
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 325
 cuuugaguug gacacagau 19

<210> 326
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 326
 agcucuccag ccucaucau 19

<210> 327
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 327

agcuguucua cgccgacca	19
<210> 328	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 328	
cugcagucca ucaacgagu	19
<210> 329	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 329	
uacgacgacg agaaggaaa	19
<210> 330	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 330	
ccuagugcgg gacacccaa	19
<210> 331	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 331	
cuucucaccu gugagacca	19
<210> 332	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 332	
aguuggacac agauggcaa	19
<210> 333	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 333	
caguggagaa cauccuggu	19
<210> 334	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 334	
ccagcuagaa uucacucca	19
<210> 335	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 335	
cgcugcaguc caucaacga	19
<210> 336	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 336	
ccaaggacca ggcagugga	19
<210> 337	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 337
 aguucuucaa agauaggga 19
 <210> 338
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 338
 cggaccuucc cagcuagaa 19

 <210> 339
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 339
 gacaagaugc gagacgagu 19
 <210> 340
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 340
 ccaagaucaa cuuccgcga 19
 <210> 341
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 341
 cccaucacgu ggagccucu 19

 <210> 342

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 342	
ccaugaugcu gagcccgga	19
<210> 343	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 343	
agccugccuc aaucaguau	19
<210> 344	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 344	
cggccuaagg gugacaaga	19
<210> 345	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 345	
gggccugacu gaggccauu	19
<210> 346	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 346	
ucaccuguga gaccaaauu	19

<210> 347	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 347	
gaggccauug acaagaaca	19
<210> 348	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 348	
gcuccuggca cugcggaga	19
<210> 349	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 349	
ggcgccuggu ccggccuaa	19
<210> 350	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 350	
ccagcccucu ucugacacu	19
<210> 351	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 351	
acuacgacga cgagaagga	19
<210> 352	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 352	
ccuauaccgu gggugucau	19
<210> 353	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 353	
gaccagcuc agugagcuu	19
<210> 354	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 354	
ugggugucau gaugaugca	19
<210> 355	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 355	
ccaaggguu gguggaggu	19
<210> 356	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 356	
aggucaccaa ggacgugga	19
<210> 357	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 357	
cccuggccgc cgaggugaa	19
<210> 358	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 358	
agcacuccaa gaucaacuu	19
<210> 359	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 359	
ccuggcacug cggagaagu	19
<210> 360	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 360	
gaugcagaag aaggcuguu	19
<210> 361	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 361	
cccacaagcu cuccagccu	19
<210> 362	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 362	
cucuucugac acuaaaaca	19
<210> 363	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 363	
acgagaagga aaagcugca	19
<210> 364	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 364	
ugaaaagcug cuaacaaaa	19
<210> 365	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 365	
ucucaccugu gagacaaaa	19

<210> 366	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 366	
caugaugaug caccggaca	19
<210> 367	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 367	
ggauugagaa ggagcucucc	19
<210> 368	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 368	
ccuucacuu ccuagugcg	19
<210> 369	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 369	
ggccuggccu ucagcuugu	19
<210> 370	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 370	

ggucagccag ccucuucu	19
<210> 371	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 371	
uucucaccug ugagaccaa	19
<210> 372	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 372	
cgcagcagcu ccuggcacu	19
<210> 373	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 373	
gccauguucu ucaagccac	19
<210> 374	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 374	
aggcagugcu gagcgccga	19
<210> 375	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 375
 caccugugag accaaauug 19
 <210> 376
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 376
 caccggacag gccucuaca 19
 <210> 377
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 377
 agcuagaaau cacuccacu 19
 <210> 378
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 378
 agaugcagaa gaaggcugu 19
 <210> 379
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 379
 ccugcuagu caagccau 19
 <210> 380
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 380
 acaacuacua cgacgacga 19

<210> 381
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 381
 gcuccugaga cacaugggu 19

<210> 382
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 382
 uggagaacau ccugguguc 19

<210> 383
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 383
 agcgcgcugc aguccauca 19

<210> 384
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 384
 cgccuugaaa agcugcuaa 19

<210> 385

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 385
 gccuuuguug cuaucaauc 19
 <210> 386
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 386
 cucuacaacu acuacgacg 19

 <210> 387
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 387
 cgcucacuca gcaacucca 19
 <210> 388
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 388
 gguaccagcc uuggauacu 19
 <210> 389
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 389

gccugacuga ggccauuga	19
<210> 390	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 390	
ugagcuucgc ugaugacuu	19
<210> 391	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 391	
ccagccuugg auacuccau	19
<210> 392	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 392	
aaaggcuccu gagacacau	19
<210> 393	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 393	
ugaccauga ccugcagaa	19
<210> 394	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 394	
ccugugagac caaaauugag	19
<210> 395	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 395	
gcggaccuuc ccagcuaga	19
<210> 396	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 396	
ggaagaugca gaagaaggc	19
<210> 397	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 397	
ugccaaggg uguggugga	19
<210> 398	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 398	
ggagccucuc gagcgccuu	19
<210> 399	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 399
 gacucugguc aagaagcau 19
 <210> 400
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 400
 caggcagugg agaacaucc 19
 <210> 401
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 401
 caagccugcc ucaaucagu 19

 <210> 402
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 402
 cuggaagcug ggcagccga 19
 <210> 403
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 403
 gaagaaggcu guugccauc 19
 <210> 404

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 404	
gggcgagcug cugcgcuca	19
<210> 405	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 405	
aagccacacu gggaugaga	19
<210> 406	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 406	
guguggugga ggugacca	19
<210> 407	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 407	
ccgccuuuga guuggacac	19
<210> 408	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 408	

ggccauugac aagaacaag	19
<210> 409	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 409	
ugccucaauc aguaaucau	19
<210> 410	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 410	
ccuucccagc uagaauuca	19
<210> 411	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 411	
gggaccuggg ccuauuca	19
<210> 412	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 412	
cgaggugaag aaaccugca	19
<210> 413	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 413	
gccuuugagu uggacacag	19
<210> 414	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 414	
agcggaccuu cccagcuag	19
<210> 415	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 415	
cgcaugucag gcaagaagg	19
<210> 416	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 416	
acaacugcga gcacuccaa	19
<210> 417	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 417	
gaggcggaauu gagaaggag	19
<210> 418	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 418
 ggccgccgag gugaagaaa 19
 <210> 419
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 419
 cagcucuauc ccaaccucu 19

 <210> 420
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 420
 agcugggcag ccgacugua 19
 <210> 421
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 421
 gccauugaca agaacaagg 19
 <210> 422
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 422
 cgccauguuc uucaagcca 19

 <210> 423

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 423	
ccgaggucac caaggacgu	19
<210> 424	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 424	
ggacccagcu cagugagcu	19
<210> 425	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 425	
ccaaugacau uuuguugga	19
<210> 426	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 426	
agugaggcgg auugagaag	19
<210> 427	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 427	
ugcaguccau caacgagug	19

<210> 428
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 428
 ugucacgcgau gucaggcaa 19

<210> 429
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 429
 cgacgacgag aaggaaaag 19

<210> 430
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 430
 acaagaacaa ggccgacuu 19

<210> 431
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 431
 cuucaagcca cacugggau 19

<210> 432
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 432	
ccugggccau agucauucu	19
<210> 433	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 433	
uuuguuggag cguggaaaa	19
<210> 434	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 434	
agaacauccu ggugucacc	19
<210> 435	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 435	
acgccaccgc cuuugaguu	19
<210> 436	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 436	
gugagguacc agccuugga	19
<210> 437	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 437
 gcgccuucug ccuccugga 19

 <210> 438
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 438
 gccuggccuu cagcuugua 19
 <210> 439
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 439
 cccggaacu ccacauccu 19
 <210> 440
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 440
 ucuucaagcc acacuggga 19

 <210> 441
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 441
 uguugcuauc aauccaaga 19
 <210> 442
 <211> 19

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 442	
gagugggccg cgcagacca	19
<210> 443	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 443	
ccugagacac augggugcu	19
<210> 444	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 444	
agccgacugu acggacca	19
<210> 445	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 445	
gggccucagg gugcacaca	19
<210> 446	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 446	
acugggauga gaaaucca	19

<210> 447	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 447	
agaaugaccu ggccgcagu	19
<210> 448	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 448	
cauauuuuaa gccagguac	19
<210> 449	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 449	
aggugaccca ugaccugca	19
<210> 450	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 450	
gcgcugcagu ccacaaacg	19
<210> 451	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 451	

ggugacaaga ugcgagacg	19
<210> 452	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 452	
cuucaaagau agggaggga	19
<210> 453	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 453	
agcugcaau cguggagau	19
<210> 454	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 454	
guggagaaca uccuggugu	19
<210> 455	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 455	
gaacaaggcc gacuuguca	19
<210> 456	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 456
 caugaugcug agcccggaa 19
 <210> 457
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 457
 gcgccuugaa aagcugcua 19
 <210> 458
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 458
 gcagacucug gucaagaag 19
 <210> 459
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 459
 ccaggcagug gagaacauc 19
 <210> 460
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 460
 uucuugacca gagucugcc 19
 <210> 461
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 461
 uucucaaucc gccucacug 19

<210> 462
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 462
 auugauagca acaaaggcu 19

<210> 463
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 463
 ugugguuga agaacaugg 19

<210> 464
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 464
 uuuuaguguc agaagaggg 19

<210> 465
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 465
 auaugaauac ugauugagg 19

<210> 466

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 466
 aaauagcaccc augugucuc 19
 <210> 467
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 467
 ucgucucgca ucuugucac 19

 <210> 468
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 468
 uuucucaucc caguguggc 19
 <210> 469
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 469
 uauaacucgu cugcaucu 19
 <210> 470
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 470

uuuuccuucu cgucgucgu	19
<210> 471	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 471	
ucguaguagu uguagaggc	19
<210> 472	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 472	
uugucgcgga aguugaucu	19
<210> 473	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 473	
uucucgucgu cguaguagu	19
<210> 474	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 474	
uuagugucag aagagggcu	19
<210> 475	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 475
 aacucgucuc gcaucuugu 19
 <210> 476
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 476
 uucucauccc aguguggcu 19
 <210> 477
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 477
 uucuccacug ccugguccu 19
 <210> 478
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 478
 uacagguccu ucuugccug 19
 <210> 479
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 479
 ucaauuuggu cucacaggu 19
 <210> 480
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 480
 uggauugaua gcaacaaag 19
 <210> 481
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 481
 uagcucauu uggucucac 19
 <210> 482
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 482
 ugaucuggga cuuucaggg 19

 <210> 483
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 483
 uagauguccu ggucaaagg 19
 <210> 484
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 484
 uguucuccac ugccugguc 19
 <210> 485

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 485
 uuccagguca cguugcgcg 19

<210> 486
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 486
 uuuguggugga auuucucau 19

<210> 487
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 487
 ugcggcgca gguuucuuc 19

<210> 488
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 488
 uuuucaaggc gcucgagag 19

<210> 489
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 489

caacaaaggc ucauguucc	19
<210> 490	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 490	
auuuggucuc acaggugag	19
<210> 491	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 491	
uuccuucucg ucgucguag	19
<210> 492	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 492	
uuguccacca ucuuguggu	19
<210> 493	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 493	
aacuucuccg cagugccag	19
<210> 494	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 494	
acaccacagg uauaggacc	19
<210> 495	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 495	
uauaguuggg agagguugg	19
<210> 496	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 496	
uuugcagcuu uuccuucuc	19
<210> 497	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 497	
uucaaggcgc ucgagaggc	19
<210> 498	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 498	
uuguucuugu caauggccu	19
<210> 499	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 499
 uuucugcagg ucauggguc 19
 <210> 500
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 500
 uucuccgcag ugccaggag 19

 <210> 501
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 501
 aguuguagag gccuguccg 19
 <210> 502
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 502
 ugugguggaa uuucucauc 19
 <210> 503
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 503
 uucuugccug acaugcgug 19

 <210> 504

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 504	
uuuuauaguu gggagaggu	19
<210> 505	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 505	
auguucucca cugccuggu	19
<210> 506	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 506	
aacaaaggcu cauguuccc	19
<210> 507	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 507	
uccaagugga gugaauucu	19
<210> 508	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 508	
ucuugaccag agucugccc	19

<210> 509
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 509
 auuugcagcu uuuccuucu 19

<210> 510
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 510
 caggauguuc uccacugcc 19

<210> 511
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 511
 ugguggaauu ucucauccc 19

<210> 512
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 512
 ucggcguaga acagcuugg 19

<210> 513
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 513	
uuguagaggc cuguccggu	19
<210> 514	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 514	
ugaauacuga uugaggcag	19
<210> 515	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 515	
uagugucaga agagggcug	19
<210> 516	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 516	
augaggauga ugaggcugg	19
<210> 517	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 517	
ucucgcaucu ugucaccu	19
<210> 518	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 518
 guucuccacu gccuggucc 19

 <210> 519
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 519
 auggacugca gcgcgcugc 19
 <210> 520
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 520
 uugauggacu gcagcgcg 19
 <210> 521
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 521
 ucagcaucau gguaucugg 19

 <210> 522
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 522
 uuuggguguc ccgcacuag 19
 <210> 523
 <211> 19

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 523	
aggauguucu ccacugccu	19
<210> 524	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 524	
uagcacccau gugucucag	19
<210> 525	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 525	
ugggagcucc uucuaauc	19
<210> 526	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 526	
uugccgucgg uggucugcg	19
<210> 527	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 527	
auuucucauc ccagugugg	19

<210> 528	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 528	
ucagcgaagc ucacugagc	19
<210> 529	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 529	
uguguccaac ucaaaggcg	19
<210> 530	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 530	
gaagagggcu ggcugaccc	19
<210> 531	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 531	
agagucugcc cagaagccc	19
<210> 532	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 532	

ucacagguga gaagguacc	19
<210> 533	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 533	
aauacugauu gaggcaggc	19
<210> 534	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 534	
ucgucguagu aguuguaga	19
<210> 535	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 535	
ccuucuucug caucuucc	19
<210> 536	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 536	
uugcagcuuu uccuucug	19
<210> 537	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 537
 auggcaacag ccuucuucu 19
 <210> 538
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 538
 ugaggcugga gagcuugug 19
 <210> 539
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 539
 gucucgcauc uugucaccc 19
 <210> 540
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 540
 uuuuuuccac gcuccaaca 19
 <210> 541
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 541
 aucugugucc aacucaaaag 19
 <210> 542
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 542	
augaugaggc uggagagcu	19
<210> 543	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 543	
uggucggcgu agaacagcu	19
<210> 544	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 544	
acucguugau ggacugcag	19
<210> 545	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 545	
uuuccuucuc gucgucgua	19
<210> 546	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 546	
uugggugucc cgcacuagg	19
<210> 547	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 547
 uggucucaca ggugagaag 19
 <210> 548
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 548
 uugccaucug uguccaacu 19

 <210> 549
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 549
 accaggaugu ucuccacug 19
 <210> 550
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 550
 uggagugaau ucuagcugg 19
 <210> 551
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 551

ucguugaugg acugcagcg 19

<210> 552

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 552

uccacugccu gguccuugg 19

<210> 553

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 553

ucccuaucuu ugaagaacu 19

<210> 554

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 554

uucuagcugg gaagguccg 19

<210> 555

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 555

acucgucucg caucuuguc 19

<210> 556

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 556
 ucgcggaagu ugaucuugg 19
 <210> 557
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 557
 agaggcucca cgugauggg 19
 <210> 558
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 558
 uccgggcuca gcaucaugg 19
 <210> 559
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 559
 auacugauug aggcaggcu 19
 <210> 560
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 560
 ucuugucacc cuuaggccg 19
 <210> 561
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 561
 aauggccuca gucaggccc 19
 <210> 562
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 562
 aaauuggucu cacagguga 19
 <210> 563
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 563
 uguucuuguc aauggccuc 19

 <210> 564
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 564
 ucuccgcagu gccaggagc 19
 <210> 565
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 565
 uuaggccgga ccaggcgcc 19
 <210> 566

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 566
 agugucagaa gagggcugg 19

<210> 567
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 567
 uccuucucgu cgucguagu 19

<210> 568
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 568
 augacaccca cgguauagg 19

<210> 569
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 569
 aagcucacug agcuggguc 19

<210> 570
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 570

ugcaucauca ugacacca	19
<210> 571	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 571	
accuccacca cacccuugg	19
<210> 572	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 572	
uccacguccu uggugaccu	19
<210> 573	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 573	
uucaccucgg cggccaggg	19
<210> 574	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 574	
aaguugaucu uggagugcu	19
<210> 575	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 575	
acuucuccgc agugccagg	19
<210> 576	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 576	
aacagccuuc uucugcauc	19
<210> 577	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 577	
aggcuggaga gcuuguggg	19
<210> 578	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 578	
uguuuuagug ucagaagag	19
<210> 579	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 579	
ugcagcuuuu ccuucucgu	19
<210> 580	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 580
 uuugguuagc agcuuuuca 19
 <210> 581
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 581
 uuuggucuca caggugaga 19

 <210> 582
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 582
 uguccggugc aucaucaug 19
 <210> 583
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 583
 gggagcuccu ucucuaucc 19
 <210> 584
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 584
 cgcacuagga agaugaagg 19

 <210> 585

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 585
 acaagcugaa ggccaggcc 19
 <210> 586
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 586
 agaagagggc uggcugacc 19
 <210> 587
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 587
 uuggucucac aggugagaa 19

 <210> 588
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 588
 agugccagga gcugcugcg 19
 <210> 589
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 589
 guggcuugaa gaacauggc 19

<210> 590
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 590
 ucggcgcuca gcacugccu 19

<210> 591
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 591
 caauuugguc ucacaggug 19

<210> 592
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 592
 uguagaggcc uguccggug 19

<210> 593
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 593
 aguggaguga auucuagcu 19

<210> 594
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 594	
acagccuucu ucugcaucu	19
<210> 595	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 595	
auggcguuga cuagcaggg	19
<210> 596	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 596	
ucgucgucgu aguaguugu	19
<210> 597	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 597	
acccaugugu cucaggagc	19
<210> 598	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 598	
gacaccagga uguucucca	19
<210> 599	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 599	
ugauggacug cagcgcgcu	19
<210> 600	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 600	
uuagcagcuu uucaaggcg	19
<210> 601	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 601	
gauugauagc aacaaaggc	19
<210> 602	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 602	
cgucguagua guuguagag	19
<210> 603	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 603	
uggaguugcu gagugagcg	19
<210> 604	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 604
 agauccaag gcugguacc 19
 <210> 605
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 605
 ucaauggccu cagucaggc 19

 <210> 606
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 606
 aagucaucag cgaagcuca 19
 <210> 607
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 607
 auggaguauc caaggcugg 19
 <210> 608
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 608
 augugucuca ggagccuuu 19

<210> 609	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 609	
uucugcaggu cauggguca	19
<210> 610	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 610	
cucaauuugg ucucacagg	19
<210> 611	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 611	
ucuagcuggg aagguccgc	19
<210> 612	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 612	
gccuucuucu gcaucuucc	19
<210> 613	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 613	

uccaccacac ccuugggca	19
<210> 614	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 614	
aaggcgcucg agaggcucc	19
<210> 615	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 615	
augcuucuug accagaguc	19
<210> 616	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 616	
ggauguucuc cacugccug	19
<210> 617	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 617	
acugauugag gcaggcuug	19
<210> 618	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 618

ucggcugccc agcuuccag

19

<210> 619

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 619

gauggcaaca gccuucuuc

19

<210> 620

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 620

ugagcgcagc agcucgccc

19

<210> 621

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 621

ucucauccca gugugcuu

19

<210> 622

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 622

ugggucaccu ccaccacac

19

<210> 623

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 623	
guguccaacu caaaggcgg	19
<210> 624	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 624	
cuuguucuug ucaauggcc	19
<210> 625	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 625	
augaauacug auaggca	19
<210> 626	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 626	
ugaauucuag cugggaagg	19
<210> 627	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 627	
ugacuauggc ccagguccc	19
<210> 628	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 628
 ugcagguuuc uucaccucg 19
 <210> 629
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 629
 cuguguccaa cucaaaggc 19

 <210> 630
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 630
 cuagcuggga agguccgcu 19
 <210> 631
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 631
 ccuucuugcc ugacaugcg 19
 <210> 632
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 632

uuggagugcu cgcaguugu	19
<210> 633	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 633	
cuccuucuca auccgccuc	19
<210> 634	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 634	
uuucuucacc ucggcggcc	19
<210> 635	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 635	
agagguuggg auagagcug	19
<210> 636	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 636	
uacagucggc ugcccagcu	19
<210> 637	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 637
 ccuuguucuu gucaauggc 19
 <210> 638
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 638
 uggcuugaag acauggcg 19
 <210> 639
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 639
 acguccuugg ugaccucgg 19
 <210> 640
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 640
 agcucacuga gcugggucc 19
 <210> 641
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 641
 uccaacaaaa ugucauugg 19
 <210> 642
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 642
 cuucucuauc cgccucacu 19
 <210> 643
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 643
 cacucguuga uggacugca 19
 <210> 644
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 644
 uugccugaca ugcgugaca 19

 <210> 645
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 645
 cuuuuccuuc ucgucgucg 19
 <210> 646
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 646
 aagucggccu uguucuugu 19
 <210> 647

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 647
 aucccagugu ggcugaag 19

<210> 648
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 648
 agaaugacua uggcccagg 19

<210> 649
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 649
 uuuuccacgc uccaacaaa 19

<210> 650
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 650
 ggugacacca ggauguucu 19

<210> 651
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 651

aacucaaaagg cgguggcgu	19
<210> 652	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 652	
uccaaggcug guaccucac	19
<210> 653	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 653	
uccaggaggc agaaggcgc	19
<210> 654	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 654	
uacaagcuga aggccaggc	19
<210> 655	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 655	
aggaugugga guuuccggg	19
<210> 656	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 656	
ucccagugug gcuugaaga	19
<210> 657	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 657	
ucuuggauug auagcaaca	19
<210> 658	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 658	
uggucugcgc ggcccacuc	19
<210> 659	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 659	
agcacccaug ugucucagg	19
<210> 660	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 660	
uggguccgua cagucggcu	19
<210> 661	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 661
 ugugugcacc cugaggccc 19
 <210> 662
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 662
 uggaauuucu caucccagu 19

 <210> 663
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 663
 acugcggcca ggucauucu 19
 <210> 664
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 664
 guaccuggcu auaaaauaug 19
 <210> 665
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 665
 ugcaggucacau gggucaccu 19

 <210> 666

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 666	
cguugaugga cugcagcgc	19
<210> 667	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 667	
cgucucgcgau cuugucacc	19
<210> 668	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 668	
ucccucccua ucuuugaag	19
<210> 669	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 669	
aucuccacga uuugcagcu	19
<210> 670	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 670	
acaccaggau guuccacc	19

<210> 671
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 671
 ugacaagucg gccuuguuc 19

<210> 672
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 672
 uuccgggcuc agcaucaug 19

<210> 673
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 673
 uagcagcuuu ucaaggcgc 19

<210> 674
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 674
 cuucuugacc agagucugc 19

<210> 675
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 675	
gauguucucc acugccugg	19
<210> 676	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 676	
cacuacaacu gcgagcacu	19
<210> 677	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 677	
aaccguggcu ucaugguga	19
<210> 678	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 678	
ggcaagaagg accuguacc	19
<210> 679	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 679	
gguggacaac cguggcuuc	19
<210> 680	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 680	
aggccauggc caaggacca	19
<210> 681	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 681	
cgcagcgcgc ugcagucca	19
<210> 682	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 682	
agcagcaagc agcacuaca	19
<210> 683	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 683	
ggccucuaca acuacuacg	19
<210> 684	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 684	
gaagaugcag aagaaggcu	19
<210> 685	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 685	
ggcuccugag acacauggg	19
<210> 686	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 686	
agcaagcagc acuacaacu	19
<210> 687	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 687	
ggaggugacc caugaccug	19
<210> 688	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 688	
cccuugacc aggacaucu	19
<210> 689	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 689	
cuccugagac acaugggug	19

<210> 690	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 690	
aaggcuccug agacacaug	19
<210> 691	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 691	
cgcgcgagcag uccaacaac	19
<210> 692	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 692	
aggguguggu ggaggugac	19
<210> 693	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 693	
agcacuacaa cugcgagca	19
<210> 694	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 694	

ggcucccugc uauucaug	19
<210> 695	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 695	
gcgcgcaacg ugaccugga	19
<210> 696	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 696	
gcugcagucc aucaacgag	19
<210> 697	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 697	
accaaagagc agcugaaga	19
<210> 698	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 698	
ccaaggacgu ggagcgcac	19
<210> 699	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 699
 uguucuucuaa gccacacug 19
 <210> 700
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 700
 gcccaagggu gugguggag 19
 <210> 701
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 701
 acaggccucu acaacuacu 19
 <210> 702
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 702
 ugcgcagcag caagcagca 19
 <210> 703
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 703
 gguggaggug acccaugac 19
 <210> 704
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 704	
cuuugaccag gacauacuac	19
<210> 705	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 705	
aaggugugg uggagguga	19
<210> 706	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 706	
uccuauaccg ugguuguca	19
<210> 707	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 707	
gcgcagacca ccgacggca	19
<210> 708	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 708	
cgcagcagca agcagcacu	19
<210> 709	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 709
 gccucaucau ccucaugcc 19
 <210> 710
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 710
 ucuccagccu caucauccu 19

 <210> 711
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 711
 ccuugacaa gaacaaggc 19
 <210> 712
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 712
 agcagcacua caacugcga 19
 <210> 713
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 713

ugcacccggac aggccucua	19
<210> 714	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 714	
acuccaagau caacuuccg	19
<210> 715	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 715	
uggacaaccg ugguucau	19
<210> 716	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 716	
gagcagcuga agaucugga	19
<210> 717	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 717	
cagaagaagg cuguugcca	19
<210> 718	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 718	
aggcaagaag gaccuguac	19
<210> 719	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 719	
ccucuacaac uacuacgac	19
<210> 720	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 720	
agcagcugaa gaucuggau	19
<210> 721	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 721	
aacuacuacg acgacgaga	19
<210> 722	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 722	
ggcaagcugc ccgagguca	19
<210> 723	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 723
 ccggacaggc cucuacaac 19
 <210> 724
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 724
 gcucccugcu auucauugg 19
 <210> 725
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 725
 aacugcgagc acuccaaga 19

 <210> 726
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 726
 gacacauggg ugcuaauugg 19
 <210> 727
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 727
 gcaccggaca ggccucuac 19
 <210> 728

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 728
 agcgcagcgc gcugcaguc 19

<210> 729
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 729
 ggacguggag cgcacggac 19

<210> 730
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 730
 cagccucauc auccucaug 19

<210> 731
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 731
 aagaucaacu uccgcgaca 19

<210> 732
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 732

gcgcaacgug accuggaag	19
<210> 733	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 733	
acugcgagca cuccaagau	19
<210> 734	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 734	
guggacaacc guggcuuca	19
<210> 735	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 735	
ccacaagcuc uccagccuc	19
<210> 736	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 736	
caagauggug gacaaccgu	19
<210> 737	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 737	
cgagcacucc aagaucaac	19
<210> 738	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 738	
agcugcccga ggucaccaa	19
<210> 739	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 739	
ggacaucuac gggcgcgag	19
<210> 740	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 740	
aggacaucua cgggcgcga	19
<210> 741	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 741	
ugucaggcaa gaaggaccu	19
<210> 742	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 742	
ggguguggug gaggugacc	19
<210> 743	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 743	
caagcucucc agccuac	19
<210> 744	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 744	
gugaccaug accugcaga	19
<210> 745	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 745	
guucucaag ccacacugg	19
<210> 746	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 746	
acaucucagg gcgcgagga	19
<210> 747	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 747	
uggaggugac ccaugaccu	19
<210> 748	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 748	
ugcagaagaa ggcuguugc	19
<210> 749	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 749	
uguaccaggc cauggccaa	19
<210> 750	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 750	
ugugguggag gugaccu	19
<210> 751	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 751	
agaaggaccu guaccuggc	19

<210> 752
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 752
 agcagcugcg cgacgagga 19

<210> 753
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 753
 acgccauguu cuucaagcc 19

<210> 754
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 754
 acaagauggu ggacaaccg 19

<210> 755
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 755
 cugcgagcac uccaagauc 19

<210> 756
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 756	
gucacgcaug ucaggcaag	19
<210> 757	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 757	
acgcauguca ggcaagaag	19
<210> 758	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 758	
ugcuauuau ugggcgccu	19
<210> 759	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 759	
ugcgcgacga ggaggugca	19
<210> 760	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 760	
gcagcugaag aucuggaug	19
<210> 761	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 761	
ccaugaccug cagaacac	19
<210> 762	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 762	
aagcucucca gccucauca	19
<210> 763	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 763	
cagcaagcag cacuacaac	19
<210> 764	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 764	
auguucuca agccacacu	19
<210> 765	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 765	
uccugagaca caugggugc	19
<210> 766	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 766	
cacuccaaga ucaacuucc	19
<210> 767	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 767	
aaggugaca agaugcgag	19
<210> 768	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 768	
gacaggccuc uacaacuac	19
<210> 769	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 769	
accaugacc ugcagaaac	19
<210> 770	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 770	
caccacaaga ugguggaca	19

<210> 771	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 771	
gcagaagaag gcuguugcc	19
<210> 772	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 772	
gugguggagg ugacccaug	19
<210> 773	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 773	
aggccucuac aacuacuac	19
<210> 774	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 774	
ggugaccgau gaccugcag	19
<210> 775	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 775	

gccgagguga agaaaccug	19
<210> 776	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 776	
caacuacuac gacgacgag	19
<210> 777	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 777	
caagaaggac cuguaccug	19
<210> 778	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 778	
uguuccacgc caccgccuu	19
<210> 779	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 779	
cccugcuauu cauugggcg	19
<210> 780	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 780
 ccguggcuuu auggugacu 19
 <210> 781
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 781
 cuacaacuac uacgacgac 19
 <210> 782
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 782
 gcagcacuac aacugcgag 19
 <210> 783
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 783
 ugguggacaa ccguggcuu 19
 <210> 784
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 784
 agaccaccga cggcaagcu 19
 <210> 785
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 785
 agaaacaccu ggcugggcu 19

<210> 786
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 786
 accaaggacg uggagcgca 19

<210> 787
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 787
 ccgaggugaa gaaaccugc 19

<210> 788
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 788
 acuacaacug cgagcacuc 19

<210> 789
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 789
 acaagcucuc cagccucau 19

<210> 790

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 790
 aggacgugga gcgcacgga 19
 <210> 791
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 791
 gcuaaucauu gggcgccug 19

 <210> 792
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 792
 aacuuccgcg acaagcgca 19
 <210> 793
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 793
 gcucuccagc cucauac 19
 <210> 794
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 794

agaaggcugu ugccaucuc	19
<210> 795	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 795	
ggucaccaag gacguggag	19
<210> 796	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 796	
agcugcgcga cgaggaggu	19
<210> 797	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 797	
cccgagguca ccaaggacg	19
<210> 798	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 798	
augucaggca agaaggacc	19
<210> 799	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 799	
cgaggucacc aaggacgug	19
<210> 800	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 800	
gaugcaccgg acaggccuc	19
<210> 801	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 801	
gcacuacaac ugcgagcac	19
<210> 802	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 802	
ccacaagaug guggacaac	19
<210> 803	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 803	
caagggugug guggaggug	19
<210> 804	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 804
 agcugaagau cuggauggg 19
 <210> 805
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 805
 accaggccau ggccaagga 19
 <210> 806
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 806
 cauguucuuc aagccacac 19

 <210> 807
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 807
 caagaucaac uuccgcgac 19
 <210> 808
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 808
 uccagccuca ucauccuca 19
 <210> 809

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 809
 gcccgagguc accaaggac 19

<210> 810
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 810
 ucaagccaca cugggauga 19

<210> 811
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 811
 aguccaucaa cgagugggc 19

<210> 812
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 812
 gacuucgugc gcagcagca 19

<210> 813
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 813

cucuccagcc ucaucaucc	19
<210> 814	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 814	
gcagaccacc gacggcaag	19
<210> 815	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 815	
augcagaaga aggcuguug	19
<210> 816	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 816	
caaccguggc uucauggug	19
<210> 817	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 817	
uacuacgacg acgagaagg	19
<210> 818	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 818	
gaaggcuguu gccaucucc	19
<210> 819	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 819	
ucaccaagga cguggagcg	19
<210> 820	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 820	
cagcugaaga ucuggaugg	19
<210> 821	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 821	
ugggccugac ugaggccau	19
<210> 822	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 822	
accguggcuu cauggugac	19
<210> 823	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 823
 caguccauca acgaguggg 19
 <210> 824
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 824
 ccgacggcaa gcugcccga 19

 <210> 825
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 825
 acaagcgag cgcgugca 19
 <210> 826
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 826
 gaaacaccug gcugggcug 19
 <210> 827
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 827
 aggcuccuga gacacaugg 19

 <210> 828

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 828	
caaggacgug gagcgcacg	19
<210> 829	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 829	
gcaguccauc aacgagugg	19
<210> 830	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 830	
agauggugga caaccgugg	19
<210> 831	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 831	
aagcgagcg cgugcagu	19
<210> 832	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 832	
caugucaggc aagaaggac	19

<210> 833
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 833
 caagccacac uggaugag 19

<210> 834
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 834
 aagaugcaga agaaggcug 19

<210> 835
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 835
 ggccauggcc aaggaccag 19

<210> 836
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 836
 gugcgcagca gcaagcagc 19

<210> 837
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 837
caacugcgag cacuccaag 19
<210> 838
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 838
uacaacugcg agcacucca 19
<210> 839
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 839
cauugacaag aacaaggcc 19
<210> 840
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 840
caagcagcac uacaacugc 19
<210> 841
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 841
guguuccacg ccaccgcu 19
<210> 842
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 842	
ccugcuauuc auugggcgc	19
<210> 843	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 843	
gcccacaagc ucuccagcc	19
<210> 844	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 844	
cagcagcaag cagcacuac	19
<210> 845	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 845	
ugaugcaccg gacaggccu	19
<210> 846	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 846	
ucaacuuccg cgacaagcg	19
<210> 847	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 847	
ucaggcaaga aggaccugu	19
<210> 848	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 848	
acuucgugcg cagcagcaa	19
<210> 849	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 849	
acaaccgugg cuucauggu	19
<210> 850	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 850	
aaggcuguug ccaucuccu	19
<210> 851	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 851	
gcagcugcgc gacgaggag	19

<210> 852
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 852
 uauucauugg gcgccuggu 19
 <210> 853
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 853
 uccaccacaa gauggugga 19
 <210> 854
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 854
 cccuggccca caagcucuc 19

 <210> 855
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 855
 accaggacau cuacgggcg 19
 <210> 856
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 856

gaugaugcac cggacaggc	19
<210> 857	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 857	
caacgccaug uucucaag	19
<210> 858	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 858	
acggcaagcu gcccgaggu	19
<210> 859	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 859	
cagcgcgug caguccauc	19
<210> 860	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 860	
cccaaggug ugguagg	19
<210> 861	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 861
 cauggccaag gaccaggca 19
 <210> 862
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 862
 cuccagccuc aucauccuc 19
 <210> 863
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 863
 ucuacgggcg cgaggagcu 19
 <210> 864
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 864
 ggcccacaag cucuccagc 19
 <210> 865
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 865
 gucaggcaag aaggaccug 19
 <210> 866
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 866
 caucuacggg cgcgaggag 19

<210> 867
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 867
 cgugcgcagc agcaagcag 19

<210> 868
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 868
 agccucauca uccucaugc 19

<210> 869
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 869
 uucaagccac acugggaug 19

<210> 870
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 870
 aagaaggcug uugccaucu 19

<210> 871

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 871
 gguguggugg aggugaccc 19
 <210> 872
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 872
 gaggugaccc augaccugc 19

 <210> 873
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 873
 guggagguga cccaugacc 19
 <210> 874
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 874
 cacaagaugg uggacaacc 19
 <210> 875
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 875

cuggccccaca agcucucca	19
<210> 876	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 876	
gaugacuucg ugcgagca	19
<210> 877	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 877	
acuuccgcga caagcgag	19
<210> 878	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 878	
aagccaugu ucuucaagc	19
<210> 879	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 879	
ggaccuguac cuggccagc	19
<210> 880	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 880
 gcgacgagga ggugcacgc 19
 <210> 881
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 881
 gcaagcugcc cgaggucac 19
 <210> 882
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 882
 auucauuggg cgccugguc 19
 <210> 883
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 883
 gaggucacca aggacgugg 19
 <210> 884
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 884
 aagaaggacc uguaccugg 19
 <210> 885
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 885
 gacaaccgug gcuucaugg 19
 <210> 886
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 886
 cugggccuga cugaggcca 19
 <210> 887
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 887
 cuccaagauc aacuuccgc 19

 <210> 888
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 888
 caacuuccgc gacaagcgc 19
 <210> 889
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 889
 cucccugcua uucauuggg 19
 <210> 890

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 890
 aagcagcacu acaacugcg 19

<210> 891
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 891
 gcgcagcagc aagcagcac 19

<210> 892
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 892
 caggccaugg ccaaggacc 19

<210> 893
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 893
 guaccaggcc auggccaag 19

<210> 894
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 894

cuucgugcgc agcagcaag	19
<210> 895	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 895	
cagcacuaca acugcgagc	19
<210> 896	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 896	
uacaacuacu acgacgacg	19
<210> 897	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 897	
gaugguggac aaccguggc	19
<210> 898	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 898	
cuacaacugc gagcacucc	19
<210> 899	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 899	
aaggaccugu accuggcca	19
<210> 900	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 900	
gcugcccgag gucaccaag	19
<210> 901	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 901	
gacaucuacg ggcgcgagg	19
<210> 902	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 902	
ccaccacaag augguggac	19
<210> 903	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 903	
gcgcgacgag gaggugcac	19
<210> 904	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 904
 cuaaucauug ggcgccugg 19
 <210> 905
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 905
 ccaggacauc uacgggcgc 19

 <210> 906
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 906
 aagauggugg acaaccgug 19
 <210> 907
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 907
 caggacaucu acgggcgcg 19
 <210> 908
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 908
 uccaagauca acuuccgcg 19

 <210> 909

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 909	
gucaccaagg acguggagc	19
<210> 910	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 910	
cugccccgagg ucaccaagg	19
<210> 911	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 911	
gaccaggaca ucuacgggc	19
<210> 912	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 912	
ccauggccaa ggaccaggc	19
<210> 913	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 913	
caccaaggac guggagcgc	19

<210> 914
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 914
 gacaagcgca gcgcgcugc 19

<210> 915
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 915
 caagcgcagc gcgcugcag 19

<210> 916
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 916
 cagaccaccg acggcaagc 19

<210> 917
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 917
 gaccaccgac ggcaagcug 19

<210> 918
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 918	
aggaccugua ccuggccag	19
<210> 919	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 919	
cugcuauuca uugggcgcc	19
<210> 920	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 920	
ucauugggcg ccugguccg	19
<210> 921	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 921	
gcugcgcgac gaggaggug	19
<210> 922	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 922	
cggcaagcug cccgagguc	19
<210> 923	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 923

ccucaucauc cucaugccc

19

<210> 924

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 924

ccaggccaug gccaaggac

19

<210> 925

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 925

gccauggcca aggaccagg

19

<210> 926

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 926

ccaccgacgg caagcugcc

19

<210> 927

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 927

augguggaca accguggcu

19

<210> 928

<211> 19

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 928	
cuuccgcgac aagcgcagc	19
<210> 929	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 929	
cgcgacgagg aggugcacg	19
<210> 930	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 930	
uggcccacaa gcucuccag	19
<210> 931	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 931	
gagcagcugc gcgacgagg	19
<210> 932	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 932	
ugaccaggac aucuacggg	19

<210> 933	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 933	
accaccgacg gcaagcugc	19
<210> 934	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 934	
gaaggaccug uaccuggcc	19
<210> 935	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 935	
cauugggcgc cugguccgg	19
<210> 936	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 936	
augcaccgga cagccucu	19
<210> 937	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 937	

aucaacuucc gcgacaagc	19
<210> 938	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 938	
cagcugcgcg acgaggagg	19
<210> 939	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 939	
cagaaacacc uggcugggc	19
<210> 940	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 940	
cuacgggcgc gaggagcug	19
<210> 941	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 941	
cgacgaggag gugcagcc	19
<210> 942	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 942

uuugaccagg acaucuacg 19

<210> 943

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 943

guccaucaac gagugggcc 19

<210> 944

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 944

augacuucgu gcgcagcag 19

<210> 945

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 945

ucccugcuau ucauugggc 19

<210> 946

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 946

cugcgcgacg aggaggugc 19

<210> 947

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 947
 caagcugccc gaggucacc 19

<210> 948
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 948
 aagcugcccg aggucacca 19

<210> 949
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 949
 uucuucaagc cacacuggg 19

<210> 950
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 950
 acaccuggcu gggcugggc 19

<210> 951
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 951
 uccaucaacg agugggccg 19

<210> 952

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 952
 aucuacgggc gcgaggagc 19
 <210> 953
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 953
 ucgugcgag cagcaagca 19

 <210> 954
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 954
 cgacggcaag cugccccgag 19
 <210> 955
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 955
 uucauugggc gccuggucc 19
 <210> 956
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 956

uugaccagga caucuacgg	19
<210> 957	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 957	
ccuggccac aagcucucc	19
<210> 958	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 958	
ugacuucgug cgcagcagc	19
<210> 959	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 959	
augaugcacc ggacaggcc	19
<210> 960	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 960	
caccgacggc aagcugccc	19
<210> 961	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 961

gacggcaagc ugcccagg 19

<210> 962

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 962

uaccaggcca uggccaagg 19

<210> 963

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 963

uccgcgacaa gcgcagcgc 19

<210> 964

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 964

uuccgcgaca agcgacgcg 19

<210> 965

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 965

aaggacgugg agcgcacgg 19

<210> 966

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 966
 uuccaccaca agauggugg 19
 <210> 967
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 967
 uacgggcgcg aggagcugc 19
 <210> 968
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 968
 aaacaccugg cugggcugg 19

 <210> 969
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 969
 aacaccuggc ugggcuggg 19
 <210> 970
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 970
 auugggcgcc ugguccggc 19
 <210> 971

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 971
 accgacggca agcugcccg 19

<210> 972
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 972
 uucgugcgca gcagcaagc 19

<210> 973
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 973
 agugcugcga guuguagug 19

<210> 974
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 974
 ucaccaugaa gccacgguu 19

<210> 975
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 975

gguacagguc cuucuugcc	19
<210> 976	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 976	
gaagccacgg uuguccacc	19
<210> 977	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 977	
ugguccuugg ccauggccu	19
<210> 978	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 978	
uggacugcag cgcgugcg	19
<210> 979	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 979	
uguagugcug cuugcugcu	19
<210> 980	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 980	
cguaguaguu guagaggcc	19
<210> 981	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 981	
agccuucuuc ugcaucuuc	19
<210> 982	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 982	
cccauguguc ucaggagcc	19
<210> 983	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 983	
aguuguagug cugcuugcu	19
<210> 984	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 984	
caggucaugg gucaccucc	19
<210> 985	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 985	
agauguccug gucaaaggg	19
<210> 986	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 986	
caccaugug ucucaggag	19
<210> 987	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 987	
caugugucuc aggagccuu	19
<210> 988	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 988	
guugauggac ugcagcgcg	19
<210> 989	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 989	
gucaccucca ccacaccu	19
<210> 990	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 990	
ugcucgcagu uguagugcu	19
<210> 991	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 991	
caaugaauag caggagacc	19
<210> 992	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 992	
uccaggucac guugcgcg	19
<210> 993	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 993	
cucguugaug gacugcagc	19
<210> 994	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 994	
ucuucagcug cucuuuggu	19

<210> 995
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 995
 gugcgcucca cguccuugg 19

<210> 996
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 996
 caguguggcu ugaagaaca 19

<210> 997
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 997
 cuccaccaca ccuugggc 19

<210> 998
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 998
 aguaguugua gaggccugu 19

<210> 999
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 999	
ugcugcuugc ugcugcgca	19
<210> 1000	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1000	
gucauggguc accuccacc	19
<210> 1001	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1001	
guagaugucc uggucaaag	19
<210> 1002	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1002	
ucaccuccac cacaccuu	19
<210> 1003	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1003	
ugacacccac gguauagga	19
<210> 1004	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1004	
ugccgucggu ggucugcgc	19
<210> 1005	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1005	
agugcugcuu gcugcugcg	19
<210> 1006	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1006	
ggcaugagga ugaugaggc	19
<210> 1007	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1007	
aggaugauga ggcuggaga	19
<210> 1008	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1008	
gccuuguucu ugucaaugg	19
<210> 1009	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1009	
ucgcaguugu agugcugcu	19
<210> 1010	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1010	
uagaggccug uccggugca	19
<210> 1011	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1011	
cggaaguuga ucuuggagu	19
<210> 1012	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1012	
augaagccac gguugucca	19
<210> 1013	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1013	
uccagaucuu cagcugcuc	19

<210> 1014	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1014	
uggcaacagc cuucuucug	19
<210> 1015	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1015	
guacaggucc uucuugccu	19
<210> 1016	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1016	
gucguaguag uuguagagg	19
<210> 1017	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1017	
auccagaucu ucagcugcu	19
<210> 1018	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1018	

ucucgucguc guaguaguu	19
<210> 1019	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1019	
ugaccucggg cagcuugcc	19
<210> 1020	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1020	
guuguagagg ccuguccgg	19
<210> 1021	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1021	
ccaaugaaua gcagggagc	19
<210> 1022	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1022	
ucuuggagug cucgcaguu	19
<210> 1023	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1023	
ccaauagcac ccauguguc	19
<210> 1024	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1024	
guagaggccu guccggugc	19
<210> 1025	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1025	
gacugcagcg cgcugcgcu	19
<210> 1026	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1026	
guccgugcgc uccacgucc	19
<210> 1027	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1027	
caugaggau augaggcug	19
<210> 1028	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1028
 ugucgcggaa guugaucuu 19

<210> 1029
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1029
 cuuccagguc acguugcgc 19

<210> 1030
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1030
 aucuuggagu gcucgcagu 19

<210> 1031
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1031
 ugaagccacg guuguccac 19

<210> 1032
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1032
 gaggcuggag agcuugugg 19

<210> 1033

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1033
 acgguugucc accaucuug 19
 <210> 1034
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1034
 guugaucuug gagugcucg 19

 <210> 1035
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1035
 uuggugaccu cgggcagcu 19
 <210> 1036
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1036
 cucgcgcccg uagaugucc 19
 <210> 1037
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1037

ucgcgcccgu agaaguccu	19
<210> 1038	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1038	
agguccuucu ugccugaca	19
<210> 1039	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1039	
ggucaccucc accacaccc	19
<210> 1040	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1040	
gaugaggcug gagagcuug	19
<210> 1041	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1041	
ucugcagguc augggucac	19
<210> 1042	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1042
 ccaguguggc uugaagaac 19
 <210> 1043
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1043
 uccucgcgcc cguagaugu 19
 <210> 1044
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1044
 aggucauggg ucaccucca 19
 <210> 1045
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1045
 gcaacagccu ucuucugca 19
 <210> 1046
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1046
 uuggccaugg ccugguaca 19
 <210> 1047
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1047
 augggucacc uccaccaca 19
 <210> 1048
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1048
 gccagguaca gguccuucu 19
 <210> 1049
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1049
 uccucgucgc gcagcugcu 19

 <210> 1050
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1050
 ggcuuugaaga acauggcgu 19
 <210> 1051
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1051
 cgguugucca ccaucuugu 19
 <210> 1052

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1052
 gaucuuggag ugcucgcag 19

<210> 1053
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1053
 cuugccugac augcgugac 19

<210> 1054
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1054
 cuucuugccu gacaugcgu 19

<210> 1055
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1055
 aggcgcccaa ugaauagca 19

<210> 1056
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1056

ugcaccuccu cgucgcga	19
<210> 1057	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1057	
cauccagauc uucagcugc	19
<210> 1058	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1058	
guguuucugc aggucaugg	19
<210> 1059	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1059	
ugaugaggcu ggagagcuu	19
<210> 1060	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1060	
guuguagugc ugcuugcug	19
<210> 1061	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1061	
aguguggcuu gaagaacau	19
<210> 1062	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1062	
gcaccaugu gucucagga	19
<210> 1063	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1063	
ggaaguugau cuuggagug	19
<210> 1064	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1064	
cugcaucuu gucacccuu	19
<210> 1065	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1065	
guaguuguag aggccuguc	19
<210> 1066	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1066
 guuucugcag gucaugggu 19
 <210> 1067
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1067
 uguccaccau cuuguggug 19

 <210> 1068
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1068
 ggcaacagcc uucuucugc 19
 <210> 1069
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1069
 caugggucac cuccaccac 19
 <210> 1070
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1070
 guaguaguug uagaggccu 19

 <210> 1071

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1071	
cugcagguca ugguccacc	19
<210> 1072	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1072	
cagguuucuu caccucggc	19
<210> 1073	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1073	
cucgucgucg uaguaguug	19
<210> 1074	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1074	
cagguacagg uccuucuug	19
<210> 1075	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1075	
aaggcggugg cguggaaca	19

<210> 1076
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1076
 cgcccaauga auagcaggg 19

<210> 1077
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1077
 agucaccaug aagccacgg 19

<210> 1078
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1078
 gucgucguag uaguuguag 19

<210> 1079
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1079
 cucgcaguug uagucugc 19

<210> 1080
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1080	
aagccacggu uguccacca	19
<210> 1081	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1081	
agcuugccgu cgguggucu	19
<210> 1082	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1082	
agcccagcca gguguuucu	19
<210> 1083	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1083	
ugcguccac guccuuggu	19
<210> 1084	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1084	
gcagguuucu ucaccucgg	19
<210> 1085	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1085	
gagugcucgc aguuguagu	19
<210> 1086	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1086	
augaggcugg agagcuugu	19
<210> 1087	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1087	
uccgugcgcu ccaguccu	19
<210> 1088	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1088	
caggcgccca augaauagc	19
<210> 1089	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1089	
ugcgcuuguc gcggaaguu	19
<210> 1090	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1090	
gaugaugagg cuggagagc	19
<210> 1091	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1091	
gagauggcaa cagccuucu	19
<210> 1092	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1092	
cuccacgucc uuggugacc	19
<210> 1093	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1093	
accuccucgu cgcgagcu	19
<210> 1094	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1094	
cguccuuggu gaccucggg	19

<210> 1095	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1095	
gguccuucuu gccugacau	19
<210> 1096	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1096	
caguccuug gugaccug	19
<210> 1097	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1097	
gaggccuguc cggugcauc	19
<210> 1098	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1098	
gugcucgcag uuguagugc	19
<210> 1099	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1099	

guuguccacc aucuugugg	19
<210> 1100	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1100	
caccuccacc acacccuug	19
<210> 1101	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1101	
cccauccaga ucuucagcu	19
<210> 1102	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1102	
uccuuggcca uggccuggu	19
<210> 1103	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1103	
guguggcuug aagaacaug	19
<210> 1104	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1104

gucgcggaag uugaucuug 19

<210> 1105

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1105

ugaggaugau gaggcugga 19

<210> 1106

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1106

guccuuggug accucgggc 19

<210> 1107

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1107

ucaucccagu guggcuuga 19

<210> 1108

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1108

gcccacucgu ugauggacu 19

<210> 1109

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1109
 ugcugcugcg cacgaaguc 19

<210> 1110
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1110
 ggaugaugag gcuggagag 19

<210> 1111
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1111
 cuugccgucg guggucugc 19

<210> 1112
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1112
 caacagccuu cuucugcau 19

<210> 1113
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1113
 caccaugaag ccacguug 19

<210> 1114

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1114
 ccuucucguc gucuagua 19
 <210> 1115
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1115
 ggagauggca acagccuuc 19

 <210> 1116
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1116
 cgcuccacgu ccuugguga 19
 <210> 1117
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1117
 ccauccagau cuucagcug 19
 <210> 1118
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1118

auggccucag ucaggccca	19
<210> 1119	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1119	
gucaccauga agccacggu	19
<210> 1120	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1120	
cccacucguu gauggacug	19
<210> 1121	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1121	
ucgggcagcu ugccgucgg	19
<210> 1122	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1122	
ugcagcgcgc ugcgcuugu	19
<210> 1123	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1123	
cagcccagcc agguguuuc	19
<210> 1124	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1124	
ccaugugucu caggagccu	19
<210> 1125	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1125	
cgugcgcucc acguccuug	19
<210> 1126	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1126	
ccacucguug auggacugc	19
<210> 1127	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1127	
ccacgguugu ccaccaucu	19
<210> 1128	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1128
 acugcagcgc gcugcgcuu 19
 <210> 1129
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1129
 guccuucuug ccugacaug 19
 <210> 1130
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1130
 cucaucccag uguggcuug 19

 <210> 1131
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1131
 cageccuucu cugcaucu 19
 <210> 1132
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1132
 cugguccuug gccauggcc 19
 <210> 1133

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1133
 gcugcuugcu gcugcgac 19

<210> 1134
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1134
 cuuggagugc ucgcaguug 19

<210> 1135
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1135
 uggagugcuc gcaguugua 19

<210> 1136
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1136
 ggccuuguuc uugucaaug 19

<210> 1137
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1137

gcaguuguag ugcugcuug	19
<210> 1138	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1138	
aggcgguggc guggaacac	19
<210> 1139	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1139	
gcgcccaug aaugcagg	19
<210> 1140	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1140	
ggcuggagag cuugugggc	19
<210> 1141	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1141	
guagucugc uugcugcug	19
<210> 1142	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1142	
aggccugucc ggugcauca	19
<210> 1143	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1143	
cgcuugucgc ggaaguuga	19
<210> 1144	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1144	
acagguccuu cuugccuga	19
<210> 1145	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1145	
uugcugcugc gcacgaagu	19
<210> 1146	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1146	
accaugaagc cacgguugu	19
<210> 1147	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1147	
aggagauggc aacagccuu	19
<210> 1148	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1148	
cuccucgucg cgcagcugc	19
<210> 1149	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1149	
accaggcgcc caaugaaua	19
<210> 1150	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1150	
uccaccaucu uguggugga	19
<210> 1151	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1151	
gagagcuugu gggccaggg	19
<210> 1152	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1152	
cgcccguaga uguccuggu	19
<210> 1153	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1153	
gccuguccgg ugcaucauc	19
<210> 1154	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1154	
cuugaagaac auggcguug	19
<210> 1155	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1155	
accucgggca gcuugccgu	19
<210> 1156	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1156	
gauggacugc agcgcgug	19

<210> 1157
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1157
 ccuccaccac acccuuggg 19

<210> 1158
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1158
 ugccuggucc uggccaug 19

<210> 1159
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1159
 gaggaugaug aggcuggag 19

<210> 1160
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1160
 agcuccucgc gcccuaga 19

<210> 1161
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1161
 gcuggagagc uugugggcc 19
 <210> 1162
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1162
 cagguccuuc uugccugac 19
 <210> 1163
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1163
 cuccucgcgc ccguagaug 19
 <210> 1164
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1164
 cugcuugcug cugcgcacg 19
 <210> 1165
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1165
 gcaugaggau gaugaggcu 19
 <210> 1166
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1166	
caucccagug ugguugaa	19
<210> 1167	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1167	
agauggcaac agccuucuu	19
<210> 1168	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1168	
gggucaccuc caccacacc	19
<210> 1169	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1169	
gcaggucaug ggucaccuc	19
<210> 1170	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1170	
ggucaugggu caccuccac	19
<210> 1171	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1171	
gguuguccac caucuugug	19
<210> 1172	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1172	
uggagagcuu gugggccag	19
<210> 1173	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1173	
ugcugcgcac gaagucauc	19
<210> 1174	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1174	
cugcgcuugu cgcggaagu	19
<210> 1175	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1175	
gcuugaagaa cauggcguu	19

<210> 1176	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1176	
gcuggccagg uacaggucc	19
<210> 1177	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1177	
gcgugcaccu ccucgucgc	19
<210> 1178	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1178	
gugaccucgg gcagcuugc	19
<210> 1179	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1179	
gaccaggcgc ccaaugaau	19
<210> 1180	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1180	

ccacguccuu ggugaccuc	19
<210> 1181	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1181	
ccagguacag guccuucuu	19
<210> 1182	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1182	
ccaugaagcc acgguuguc	19
<210> 1183	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1183	
uggccucagu caggcccag	19
<210> 1184	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1184	
gcggaaguug aucuuggag	19
<210> 1185	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1185	
gcgcuugucg cggaaguug	19
<210> 1186	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1186	
cccaaugaau agcagggag	19
<210> 1187	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1187	
cgcaguugua gucgucuu	19
<210> 1188	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1188	
gugcugcuug cugcugcgc	19
<210> 1189	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1189	
gguccuuggc cauggccug	19
<210> 1190	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1190
 cuuggccaug gccugguac 19

<210> 1191
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1191
 cuugcugcug cgcacgaag 19

<210> 1192
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1192
 gcucgcaguu guagugcug 19

<210> 1193
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1193
 cgucgucgua guaguugua 19

<210> 1194
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1194
 gccacgguug uccaccauc 19

<210> 1195

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1195
 ggagugcucg caguuguag 19
 <210> 1196
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1196
 uggccaggua cagguccuu 19

 <210> 1197
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1197
 cuuggugacc ucgggcagc 19
 <210> 1198
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1198
 ccucgcgcc guagauguc 19
 <210> 1199
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1199

guccaccauc uuguggugg	19
<210> 1200	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1200	
gugcaccucc ucgucgcgc	19
<210> 1201	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1201	
ccaggcgccc aaugaauag	19
<210> 1202	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1202	
gcgcccguag auguccugg	19
<210> 1203	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1203	
cacgguuguc caccaucu	19
<210> 1204	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1204	
cgcgcccgua gauguccug	19
<210> 1205	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1205	
cgcggaaguu gaucuugga	19
<210> 1206	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1206	
gcuccacguc cuuggugac	19
<210> 1207	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1207	
ccuuggugac cucgggcag	19
<210> 1208	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1208	
gcccguagau guccuguc	19
<210> 1209	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1209
 gccugguccu uggccaugg 19
 <210> 1210
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1210
 gcgcuccacg uccuuggug 19
 <210> 1211
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1211
 gcagcgcgcg gcgcuguc 19
 <210> 1212
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1212
 cugcagcgcg cugcgcug 19
 <210> 1213
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1213
 gcuugccguc gguggucug 19
 <210> 1214

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1214
 cagcuugccg ucggugguc 19

<210> 1215
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1215
 cuggccaggu acagguccu 19

<210> 1216
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1216
 ggcgcccaau gaauagcag 19

<210> 1217
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1217
 cggaccaggc gcccauga 19

<210> 1218
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1218

caccuccucg ucgcgcagc	19
<210> 1219	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1219	
gaccucgggc agcuugccg	19
<210> 1220	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1220	
gggcaugagg augaugagg	19
<210> 1221	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1221	
guccuuggcc auggccugg	19
<210> 1222	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1222	
ccugguccuu ggccauggc	19
<210> 1223	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1223	
ggcagcuugc cgucggugg	19
<210> 1224	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1224	
agccacgguu guccaccau	19
<210> 1225	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1225	
gcugcguug ucgcggaag	19
<210> 1226	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1226	
cgugcaccuc cucgucg	19
<210> 1227	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1227	
cuggagagcu uguggcca	19
<210> 1228	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1228	
ccucgucgcg cagcugcuc	19
<210> 1229	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1229	
cccguagaug uccugguca	19
<210> 1230	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1230	
gcagcuugcc gucgguggu	19
<210> 1231	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1231	
ggccagguac agguccuuc	19
<210> 1232	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1232	
ccggaccagg cgcccaug	19
<210> 1233	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1233	
agaggccugu ccggugcau	19
<210> 1234	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1234	
gcuugucgcg gaaguugau	19
<210> 1235	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1235	
ccuccucguc gcgcagcug	19
<210> 1236	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1236	
gcccagccag guguuucug	19
<210> 1237	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1237	
cagcuccucg cgcccguag	19

<210> 1238
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1238
 ggcgugcacc uccugucg 19

<210> 1239
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1239
 cguagauguc cuggucaa 19

<210> 1240
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1240
 ggcccacucg ugauggac 19

<210> 1241
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1241
 cugcugcgca cgaaguc 19

<210> 1242
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1242	
gcccraagaa uagcaggga	19
<210> 1243	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1243	
gcaccuccuc gucgcgag	19
<210> 1244	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1244	
ggugaccucg ggcagcuug	19
<210> 1245	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1245	
uggugaccuc ggcagcuu	19
<210> 1246	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1246	
cccagugugg cuugaagaa	19
<210> 1247	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1247	
gcccagccca gccaggugu	19
<210> 1248	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1248	
cggcccacuc guugaugga	19
<210> 1249	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1249	
gcuccucgcg cccguagau	19
<210> 1250	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1250	
ugcuugcugc ug'gcacga	19
<210> 1251	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1251	
cucgggcagc uugccgucg	19
<210> 1252	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1252	
ggaccaggcg cccaugaa	19
<210> 1253	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1253	
ccguagaugu ccugucuaa	19
<210> 1254	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1254	
ggagagcuug ugaggccagg	19
<210> 1255	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1255	
gcugcugcgc acgaaguca	19
<210> 1256	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1256	
ggccuguccg gugcaucau	19

<210> 1257	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1257	
gggcagcuug ccgucggug	19
<210> 1258	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1258	
ccucgggcag cuugccguc	19
<210> 1259	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1259	
ccuuggccau ggccuggua	19
<210> 1260	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1260	
gcgcugcgcu ugucgcgga	19
<210> 1261	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1261	

cgugcgcuu gucgcgga	19
<210> 1262	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1262	
ccgugcguc caguccuu	19
<210> 1263	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1263	
ccaccauuu gugguggaa	19
<210> 1264	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1264	
gcaguccuc gcgcccgua	19
<210> 1265	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1265	
ccagcccagc cagguguuu	19
<210> 1266	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1266

cccagcccag ccagguguu 19

<210> 1267

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1267

gccggaccag gcgccaau 19

<210> 1268

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1268

cgggcagcuu gccgucggu 19

<210> 1269

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1269

gcuugcugcu gcgcacgaa 19

<210> 1270

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1270

agccuuuguu gcuaucaaa 19

<210> 1271

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1271	
gccuaagggg gacaagaua	19
<210> 1272	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1272	
ggccuaaggg ugacaagaa	19
<210> 1273	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1273	
ccucaaucag uauucauaa	19
<210> 1274	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1274	
ggcggauuga gaaggagca	19
<210> 1275	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1275	
ggcaguggag aacauccua	19
<210> 1276	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1276
 gggucagcca gccucuuu 19
 <210> 1277
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1277
 gggugacaag augcgagaa 19

 <210> 1278
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1278
 ggaccaggca guggagaaa 19
 <210> 1279
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1279
 gagacacaug ggugcuaua 19
 <210> 1280
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1280

guuggagcgu ggaaaaaaa	19
<210> 1281	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1281	
ggaacaugag ccuuuguua	19
<210> 1282	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1282	
gccauguucu ucaagccaa	19
<210> 1283	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1283	
ggauugagaa ggagcucca	19
<210> 1284	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1284	
gggaugaacu uuuuguuua	19
<210> 1285	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1285

gccgcaguga ggcggauua 19

<210> 1286

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1286

ggaccuuccc agcuagaaa 19

<210> 1287

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1287

gaccuuccca gcuagaaua 19

<210> 1288

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1288

ccugugagac caaaugaa 19

<210> 1289

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1289

uggagaacau ccuggugua 19

<210> 1290

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1290
 gccuuuguug cuaucaua 19
 <210> 1291
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1291
 ccgccuuuga guuggacaa 19
 <210> 1292
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1292
 caggcagugg agaacauc 19

 <210> 1293
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1293
 caccugugag accaaaua 19
 <210> 1294
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1294
 gggaagauc agaagaaga 19
 <210> 1295

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1295
 ggccauugac aagaacaaa 19

<210> 1296
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1296
 gccuuugagu uggacacaa 19

<210> 1297
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1297
 agcggaccuu cccagcuaa 19

<210> 1298
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1298
 gaagaaggcu guugccaua 19

<210> 1299
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1299

acaagaugcg agacgagua	19
<210> 1300	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1300	
gaggcggauu gagaaggaa	19
<210> 1301	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1301	
ggacaaccgu ggcucaua	19
<210> 1302	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1302	
cauauuuuaa gccagguaa	19
<210> 1303	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1303	
cgacgacgag aaggaaaaa	19
<210> 1304	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1304	
cucaccugug agaccaaaa	19
<210> 1305	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1305	
gcggcucccu gcuaaucaa	19
<210> 1306	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1306	
agaacauccu ggugucaca	19
<210> 1307	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1307	
cacacuggga ugagaaaua	19
<210> 1308	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1308	
gcuagaaauuc acuccacua	19
<210> 1309	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1309	
ccuucacuu ccuagugca	19
<210> 1310	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1310	
ugcuaucaau ccaagaaca	19
<210> 1311	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1311	
ggaagaugca gaagaagga	19
<210> 1312	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1312	
caugagccuu uguugcuaa	19
<210> 1313	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1313	
gcggauugag aaggagcua	19
<210> 1314	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1314	
ugcaguccau caacagua	19
<210> 1315	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1315	
gcacugcgga gaaguugaa	19
<210> 1316	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1316	
ccaggcagug gagaacaua	19
<210> 1317	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1317	
ggcaagaagg accuguaca	19
<210> 1318	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1318	
cucuacaacu acuacgaca	19

<210> 1319
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1319
 cuucccagcu agaauuca 19

<210> 1320
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1320
 aggcggauug agaaggaga 19

<210> 1321
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1321
 gguccuauac cguggguga 19

<210> 1322
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1322
 gcaagaagga ccuguacca 19

<210> 1323
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1323	
ccgugggugu caugaugaa	19
<210> 1324	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1324	
gaugcgagac gaguuauaa	19
<210> 1325	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1325	
ggcagugcug agcgccgaa	19
<210> 1326	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1326	
cagcuagaau ucacuccaa	19
<210> 1327	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1327	
gagcuucgcu gaugacuua	19
<210> 1328	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1328	
cuuugaguug gacacagaa	19
<210> 1329	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1329	
gguggacaac cguggcuua	19
<210> 1330	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1330	
gccucaucau ccucaugca	19
<210> 1331	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1331	
accaggcagu ggagaacaa	19
<210> 1332	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1332	
ccugccucaa ucaguauua	19
<210> 1333	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1333	
gaucaagccu gccucaua	19
<210> 1334	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1334	
cagacucugg ucaagaaga	19
<210> 1335	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1335	
cgcgucgcag uccaucaaa	19
<210> 1336	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1336	
cuggcacugc ggagaagua	19
<210> 1337	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1337	
ccagcucuau cccaaccua	19

<210> 1338	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1338	
aggguguggu ggaggugaa	19
<210> 1339	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1339	
agugaggcgg auugagaaa	19
<210> 1340	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1340	
cggacaggcc ucuacaaca	19
<210> 1341	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1341	
cgacgagaag gaaaagcua	19
<210> 1342	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1342	

aggccaaggc agugcugaa	19
<210> 1343	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1343	
gccucagggu gcacacaga	19
<210> 1344	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1344	
ggaugagaaa uuccaccaa	19
<210> 1345	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1345	
agaaggaaaa gcugcaaaa	19
<210> 1346	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1346	
agcucuaucc caaccucua	19
<210> 1347	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1347
 ugacaagaug cgagacgaa 19
 <210> 1348
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1348
 agaaggagcu cccaggaga 19
 <210> 1349
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1349
 ccuucucacc ugugagaca 19
 <210> 1350
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1350
 ggcucucuggg cagacucua 19
 <210> 1351
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1351
 ccagccucau cauccucaa 19
 <210> 1352
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1352
 ccaaaggcuc cugagacaa 19

<210> 1353
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1353
 ggaccugggc cauagucaa 19

<210> 1354
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1354
 gggugucaug augaugcaa 19

<210> 1355
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1355
 guaccagccu uggauacua 19

<210> 1356
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1356
 ggcuguugcc aucuccuaa 19

<210> 1357

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1357
 cgcagugagg cggauugaa 19
 <210> 1358
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1358
 ccaaggacgu ggagcgcaa 19

 <210> 1359
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1359
 ggcuccugag acacaugga 19
 <210> 1360
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1360
 gcugcagucc aucaacgaa 19
 <210> 1361
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1361

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1366	
cuagaaauca cuccacuua	19
<210> 1367	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1367	
gcaguggaga acauccuga	19
<210> 1368	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1368	
cgcaugucag gcaagaaga	19
<210> 1369	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1369	
cggauugaga aggagcuca	19
<210> 1370	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1370	
aggugaggua ccagccuua	19
<210> 1371	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1371
 ccacacuggg augagaaaa 19
 <210> 1372
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1372
 gccaugaca agaacaaga 19
 <210> 1373
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1373
 gcgcugcagu ccucaaca 19

 <210> 1374
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1374
 cucccaacua uaaaacuaa 19
 <210> 1375
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1375
 ggugacaaga ugcgagaca 19
 <210> 1376

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1376
 ggccgacuug ucacgcaua 19

<210> 1377
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1377
 ccuaagggug acaagauga 19

<210> 1378
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1378
 ugagacacau gggugcuaa 19

<210> 1379
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1379
 ggguggaaaa acagaccga 19

<210> 1380
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1380

gguggaggug acccaugaa	19
<210> 1381	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1381	
cuuugaccag gacaucaaa	19
<210> 1382	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1382	
gaacaugagc cuuuguuga	19
<210> 1383	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1383	
agccuuggau acuccauga	19
<210> 1384	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1384	
ggaggugacc caugaccua	19
<210> 1385	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1385	
agaucaagcc ugccucaa	19
<210> 1386	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1386	
gccaagggg gugguggaa	19
<210> 1387	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1387	
agaacaaggc cgacuugua	19
<210> 1388	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1388	
guggcucau ggugacua	19
<210> 1389	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1389	
cuccugagac acaugggua	19
<210> 1390	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1390
 cagccuugga uacuccaau 19
 <210> 1391
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1391
 aaggcuccug agacacaua 19

 <210> 1392
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1392
 agaagaaggc uguugccaa 19
 <210> 1393
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1393
 cuacuacgac gacgagaaa 19
 <210> 1394
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1394
 ccuuuguugc uaucaauca 19

 <210> 1395

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1395	
aggcagugga gaacaucca	19
<210> 1396	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1396	
ccaucacgug gagccucua	19
<210> 1397	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1397	
agcucuccag ccucacaa	19
<210> 1398	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1398	
ggcucccugc uauucaua	19
<210> 1399	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1399	
gggaacauga gccuuugua	19

<210> 1400
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1400
 gggccauagu caucugca 19

<210> 1401
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1401
 ccaaagagca gcugaagaa 19

<210> 1402
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1402
 gacgagaagg aaaagcuga 19

<210> 1403
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1403
 gggcuucugg gcagacuca 19

<210> 1404
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1404	
caaggaccag gcaguggaa	19
<210> 1405	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1405	
cugugagacc aaauugaga	19
<210> 1406	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1406	
gacugaggcc auugacaaa	19
<210> 1407	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1407	
gacuugucac gcaugucaa	19
<210> 1408	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1408	
gaggugaggu accagccua	19
<210> 1409	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1409	
cagauaccau gaugcugaa	19
<210> 1410	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1410	
aggcaagaag gaccuguaa	19
<210> 1411	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1411	
cugggaugag aaauuccaa	19
<210> 1412	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1412	
agguaccagc cuuggauaa	19
<210> 1413	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1413	
cagccagccc ucuucugaa	19
<210> 1414	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1414	
gugucaugau gaugcacca	19
<210> 1415	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1415	
ccucuacaac uacuacgaa	19
<210> 1416	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1416	
ccgccgaggu gaagaaaca	19
<210> 1417	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1417	
gcuaucaauc caagaacua	19
<210> 1418	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1418	
agccugccuc aaucaguua	19

<210> 1419
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1419
 gguccggccu aaggugaa 19
 <210> 1420
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1420
 gaaggaaaag cugcaaaaua 19
 <210> 1421
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1421
 ggccucuaca acuacuaca 19
 <210> 1422
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1422
 uguucucaa gccacacua 19
 <210> 1423
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1423

ggccaaggca gugcugaga	19
<210> 1424	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1424	
agaaauucca ccacaagaa	19
<210> 1425	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1425	
cugcagucca ucaacgaga	19
<210> 1426	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1426	
ccagcguguu ccagccaa	19
<210> 1427	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1427	
gcuccuccu gcuucuaa	19
<210> 1428	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1428
 ccggacaggc cucuacaaa 19
 <210> 1429
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1429
 cccaucacgu ggagccuca 19
 <210> 1430
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1430
 ccggccuaag ggugacaaa 19
 <210> 1431
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1431
 ccuauaccgu gggugucuaa 19
 <210> 1432
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1432
 caguggagaa cauccugga 19
 <210> 1433
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1433	
cacugggaug agaaauuca	19
<210> 1434	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1434	
auccaaaggc uccugagaa	19
<210> 1435	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1435	
ugagaaauuc caccacaaa	19
<210> 1436	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1436	
gguggaaaaa cagaccgga	19
<210> 1437	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1437	
gcugggcagc cgacuguaa	19
<210> 1438	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1438
 ccuagucuu ucugccuga 19
 <210> 1439
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1439
 gcaccggaca gccucuaa 19

 <210> 1440
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1440
 guuggacaca gauggcaaa 19
 <210> 1441
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1441
 gccugccuca aucaguaua 19
 <210> 1442
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1442

gaucaacuuc cgcgacaaa	19
<210> 1443	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1443	
ggccgcagug aggcggaua	19
<210> 1444	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1444	
cugcggagaa guugagcca	19
<210> 1445	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1445	
gcauccaaag gcuccugaa	19
<210> 1446	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1446	
gcuucugggc agacucuga	19
<210> 1447	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1447

ccagcccucu ucugacaca 19

<210> 1448

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1448

gcucuaucucc aaccucuca 19

<210> 1449

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1449

ggacguggag cgcacggaa 19

<210> 1450

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1450

ccaaggcagu gcugagcga 19

<210> 1451

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1451

gcagaagaag gcuguugca 19

<210> 1452

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1452
 gacauuuugu uggagcgua 19
 <210> 1453
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1453
 cgagcacucc aagaucaaa 19
 <210> 1454
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1454
 ucaugaugau gcaccggaa 19

 <210> 1455
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1455
 ccugcuucuc agcgccuua 19
 <210> 1456
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1456
 cccaaccucu cccaacuaa 19
 <210> 1457

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1457
 ugggcagacu cuggucaa 19

<210> 1458
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1458
 cucuggucaa gaagcauca 19

<210> 1459
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1459
 gagccucucg agcgccuua 19

<210> 1460
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1460
 agaaggcugu ugccaucua 19

<210> 1461
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1461

cccugcuagu caacgccaa	19
<210> 1462	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1462	
gccuucagcu uguaccaga	19
<210> 1463	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1463	
gcugcuaacc aaagagcaa	19
<210> 1464	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1464	
cccacaagcu cuccagcca	19
<210> 1465	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1465	
gcucccugcu auucauuga	19
<210> 1466	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1466	
guucuucaaa gauagggaa	19
<210> 1467	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1467	
gucagccagc ccucuucua	19
<210> 1468	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1468	
gcgggacacc caaagcgga	19
<210> 1469	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1469	
agcgagcg gcugagua	19
<210> 1470	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1470	
ccggaacuc cacauccua	19
<210> 1471	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1471
 ccauugacaa gaacaagga 19
 <210> 1472
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1472
 ggacaucuac gggcgcgaa 19

 <210> 1473
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1473
 gacacauggg ugcuaauuga 19
 <210> 1474
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1474
 ccuggcacug cggagaaga 19
 <210> 1475
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1475
 gggccugacu gaggccaaua 19

 <210> 1476

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1476
 acacugggau gagaaauua 19
 <210> 1477
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1477
 ggucagccag ccucuua 19
 <210> 1478
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1478
 gugagcgga uugagaaga 19

 <210> 1479
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1479
 ucaccuguga gaccaaaua 19
 <210> 1480
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1480
 agcugcaau cguggagaa 19

<210> 1481
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1481
 ggugcacaca ggauggcaa 19

<210> 1482
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1482
 ggguguggug gaggugaca 19

<210> 1483
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1483
 ccagccuugg auacuccaa 19

<210> 1484
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1484
 ccacaagcuc uccagccua 19

<210> 1485
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1485
aaaggcuccu gagacacaa 19
<210> 1486
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 1486
aggaaaagcu gcaaaucga 19
<210> 1487
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 1487
cgcagcagcu ccuggcaca 19
<210> 1488
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 1488
ggugucauga ugaugcaca 19
<210> 1489
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 1489
ccucuucuga cacuaaaaa 19
<210> 1490
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1490	
agcuagaauu cacuccaca	19
<210> 1491	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1491	
cgcugggcgg caaggcgaa	19
<210> 1492	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1492	
ggccuggccu ucagcuuga	19
<210> 1493	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1493	
agacacauagg gugcuauua	19
<210> 1494	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1494	
cguggguguc augaugua	19
<210> 1495	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1495	
guggguguca ugaugauga	19
<210> 1496	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1496	
gagaaggagc ucccaggaa	19
<210> 1497	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1497	
gacucugguc aagaagcaa	19
<210> 1498	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1498	
cacuaaaaca ccucagcua	19
<210> 1499	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1499	
ggaggcaucc aaaggcuca	19

<210> 1500	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1500	
gacccagcuc agugagcua	19
<210> 1501	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1501	
ccaugaccug cagaacaa	19
<210> 1502	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1502	
agaugcagaa gaaggcuga	19
<210> 1503	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1503	
cagcaagcag cacuacaaa	19
<210> 1504	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1504	

caagcucucc agccucaua	19
<210> 1505	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1505	
ugcagaagaa ggcuguuga	19
<210> 1506	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1506	
ggcgcgagga gcugcgcaa	19
<210> 1507	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1507	
gguaccagcc uuggauaca	19
<210> 1508	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1508	
gcagccgacu guacggaca	19
<210> 1509	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1509
 cagccucauc auccucaua 19
 <210> 1510
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1510
 gccaccgccu uugaguuga 19
 <210> 1511
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1511
 agaaggaccu guaccugga 19

 <210> 1512
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1512
 ggugaagaaa ccugcagca 19
 <210> 1513
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1513
 guaccuucuc accugugaa 19
 <210> 1514
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1514
 ggccaaggac caggcagua 19

<210> 1515
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1515
 ggcggcaagg cgaccacga 19

<210> 1516
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1516
 agcacuccaa gaucaacua 19

<210> 1517
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1517
 auauuuauag ccagguaca 19

<210> 1518
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1518
 ggcagccgac uguacggaa 19
 <210> 1519

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1519
 gucacgcaug ucaggcaaa 19
 <210> 1520
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1520
 gacaggccuc uacaacuaa 19
 <210> 1521
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1521
 gaugcagaag aaggcugua 19
 <210> 1522
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1522
 acccaugacc ugcagaaaa 19
 <210> 1523
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1523

ggcuucaugg ugacucgga	19
<210> 1524	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1524	
ugccucaauc aguauucaa	19
<210> 1525	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1525	
guucuucaag ccacacuga	19
<210> 1526	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1526	
acuccaagau caacuucca	19
<210> 1527	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1527	
gcuguucuac gccgaccaa	19
<210> 1528	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1528

uagucaacgc cauguucua

19

<210> 1529

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1529

ccgugugccu gagcggaca

19

<210> 1530

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1530

agggcucuaac aacuacuaa

19

<210> 1531

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1531

gcuucauggu gacucggua

19

<210> 1532

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1532

ggucaagaag caucgugua

19

<210> 1533

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1533
 cugcgagcac uccaagaua 19
 <210> 1534
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1534
 guccuauacc gugggugua 19
 <210> 1535
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1535
 ggccugacug aggccauua 19

 <210> 1536
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1536
 cacuccaaga ucaacuuca 19
 <210> 1537
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1537
 gcgucgcagg ccaaggcaa 19
 <210> 1538

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1538
 aaggugaca agaugcgaa 19

<210> 1539
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1539
 caagcuguuc uacgccgaa 19

<210> 1540
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1540
 ccugcuaguc aagccaaua 19

<210> 1541
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1541
 ccaaggugu gguggagga 19

<210> 1542
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1542

cacacaggau ggcaggaga	19
<210> 1543	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1543	
uccugagaca cauggguga	19
<210> 1544	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1544	
cuacaacuac uacgacgaa	19
<210> 1545	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1545	
gacaagaugc gagacgaga	19
<210> 1546	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1546	
ccuggaagcu gggcagcca	19
<210> 1547	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1547	
cuucaagcca cacugggaa	19
<210> 1548	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1548	
gcgagacgag uuauaggga	19
<210> 1549	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1549	
gaagcugggc agccgacua	19
<210> 1550	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1550	
gugccugagc ggaccuuca	19
<210> 1551	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1551	
ggugaccgau gaccugcaa	19
<210> 1552	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1552	
augagccuuu guugcuaua	19
<210> 1553	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1553	
caacuacuac gacgacgaa	19
<210> 1554	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1554	
gcugcgcuca cucagcaaa	19
<210> 1555	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1555	
gagaacaucc uggugucaa	19
<210> 1556	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1556	
cccaagcugu ucuacgcca	19
<210> 1557	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1557
 cagcucuauc ccaaccuca 19
 <210> 1558
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1558
 ugagcuucgc ugaugacua 19
 <210> 1559
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1559
 cccaaggcgg ccacgcuaa 19

 <210> 1560
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1560
 cuauaccgug ggugucaua 19
 <210> 1561
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1561
 caugacaag aacaaggca 19

<210> 1562
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1562
 ggaccagcu cagugagca 19

<210> 1563
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1563
 gacgacgaga aggaaaaga 19

<210> 1564
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1564
 gcggcaaggc gaccacgga 19

<210> 1565
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1565
 gggacacca aagcggcua 19

<210> 1566
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1566	
gggaggugag guaccagca	19
<210> 1567	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1567	
gcagcacuac aacugcgaa	19
<210> 1568	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1568	
gcgcaacgug accuggaaa	19
<210> 1569	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1569	
gggcugggcc ugacugaga	19
<210> 1570	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1570	
ccugagcgga ccuucccaa	19
<210> 1571	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1571	
gcagcugaag aucuggaua	19
<210> 1572	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1572	
aguggagaac auccuggua	19
<210> 1573	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1573	
gcaagcagca cuacaacua	19
<210> 1574	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1574	
agcucaguga gcuucgcu	19
<210> 1575	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1575	
ccgacuuguc acgcaugua	19
<210> 1576	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1576	
ccgaggucac caaggacga	19
<210> 1577	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1577	
ggagccucuc gagcgccua	19
<210> 1578	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1578	
ggccgcgcag accaccgaa	19
<210> 1579	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1579	
ggaaacucca cauccugua	19
<210> 1580	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1580	
caaagcggcu ccugcuua	19

<210> 1581
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1581
 gcuccugaga cacauggga 19
 <210> 1582
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1582
 ccugggccau agucauua 19
 <210> 1583
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1583
 cguggagccu cucgagcga 19

 <210> 1584
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1584
 ccuccugcuu cucagcgca 19
 <210> 1585
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1585

agucccagau caagccuga	19
<210> 1586	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1586	
uaccgugggu gucaugaua	19
<210> 1587	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1587	
gccagcccuc uucugacaa	19
<210> 1588	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1588	
ccgaggugaa gaaaccuga	19
<210> 1589	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1589	
uccuggcacu gcggagaaa	19
<210> 1590	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1590
 cccggaacu ccacaucca 19
 <210> 1591
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1591
 acucugguca agaagcaua 19
 <210> 1592
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1592
 cccagauacc augaugcua 19
 <210> 1593
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1593
 ccugagacac augggugca 19
 <210> 1594
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1594
 gcacuacaac ugcgagcaa 19
 <210> 1595
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1595
 ccacaagaug guggacaaa 19

<210> 1596
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1596
 ggacacagau ggcaacca 19

<210> 1597
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1597
 gaaaagcugc uaaccaaaa 19

<210> 1598
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1598
 acuacaacug cgagcacua 19

<210> 1599
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1599
 gcacuccaag aucaacuua 19

<210> 1600

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1600
 gccuugaaaa gcugcuaaa 19
 <210> 1601
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1601
 gugacucggu ccuauacca 19

 <210> 1602
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1602
 gugguggagg ugacccaaua 19
 <210> 1603
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1603
 augcgagacg aguauaga 19
 <210> 1604
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1604

accuucccag cuagaauua	19
<210> 1605	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1605	
cccagcuaga auucacuca	19
<210> 1606	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1606	
ggucaccaag gacuggaa	19
<210> 1607	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1607	
ggccucaggg ugcacacaa	19
<210> 1608	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1608	
ugagguacca gccuuggaa	19
<210> 1609	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1609
 cauggugacu cgguccuaa 19
 <210> 1610
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1610
 ggugagguac cagccuuga 19
 <210> 1611
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1611
 gccgagguga agaaaccua 19
 <210> 1612
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1612
 guacggaccc agcucagua 19
 <210> 1613
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1613
 caagaaggac cuguaccua 19
 <210> 1614
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1614
 gagcacucca agaucaaca 19
 <210> 1615
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1615
 cauguucuuc aagccacaa 19
 <210> 1616
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1616
 cccuccugcu ucucagcga 19
 <210> 1617
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1617
 augucaggca agaaggaca 19
 <210> 1618
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1618
 caagaucaac uuccgcgaa 19
 <210> 1619

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1619
 gcguguucca cgccaccga 19

<210> 1620
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1620
 cggaccagc ucagugaga 19

<210> 1621
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1621
 ccuucagcuu guaccagga 19

<210> 1622
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1622
 gcucuccagc cucaucaua 19

<210> 1623
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1623

cccuggccca caagcucua	19
<210> 1624	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1624	
gcccgagguc accaaggaa	19
<210> 1625	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1625	
guggagaaca uccugguga	19
<210> 1626	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1626	
gcucacucag caacuccaa	19
<210> 1627	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1627	
acgccauguu cuucaagca	19
<210> 1628	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1628	
acacaugggu gcuaauugga	19
<210> 1629	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1629	
ccagcucagu gagcuucga	19
<210> 1630	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1630	
cccagcucag ugagcuuca	19
<210> 1631	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1631	
gggcggcaag gcgaccaca	19
<210> 1632	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1632	
cagggugcac acaggauga	19
<210> 1633	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1633
 aggugaagaa accugcaga 19
 <210> 1634
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1634
 ccucucccaa cuauaaaaa 19

 <210> 1635
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1635
 gacuguacgg acccagcua 19
 <210> 1636
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1636
 gaaggagcuc ccaggagga 19
 <210> 1637
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1637
 acgcauguca ggcaagaaa 19

 <210> 1638

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1638
 gacucggucc uauaccgua 19
 <210> 1639
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1639
 cacuacaacu gcgagcaca 19
 <210> 1640
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1640
 agcuccuggc acugcggaa 19

 <210> 1641
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1641
 cuaaggguga caaugca 19
 <210> 1642
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1642
 ugugagacca aaugagca 19

<210> 1643
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1643
 gccgacuugu cacgcauga 19

<210> 1644
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1644
 caggauggca ggaggcaua 19

<210> 1645
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1645
 acaagaacaa ggccgacua 19

<210> 1646
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1646
 ugcgcucccu ccugcuuca 19

<210> 1647
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1647	
ggcgagcugc ugcgcuaa	19
<210> 1648	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1648	
gaugcaccgg acaggccua	19
<210> 1649	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1649	
cgugucgcug ggcggcaa	19
<210> 1650	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1650	
aucccaaccu cuccaaca	19
<210> 1651	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1651	
uguucuacgc cgaccacca	19
<210> 1652	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1652

cggccuggcc uucagcuua

19

<210> 1653

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1653

gucgcaggcc aaggcagua

19

<210> 1654

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1654

agucauucug ccugccua

19

<210> 1655

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1655

cccagaauga ccuggccga

19

<210> 1656

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1656

acaagauggu ggacaacca

19

<210> 1657

<211> 19

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1657	
gcuagucaac gccauguua	19
<210> 1658	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1658	
acgccaccgc cuuugagua	19
<210> 1659	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1659	
gccgcgcaga ccaccgaca	19
<210> 1660	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1660	
gcuaaucauu gggcgccua	19
<210> 1661	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1661	
cucagugagc uucgcugaa	19

<210> 1662	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1662	
ggaggugagg uaccagcca	19
<210> 1663	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1663	
gcccaaggcag ugcugagca	19
<210> 1664	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1664	
cucuccagcc ucaucauca	19
<210> 1665	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1665	
gaaugaccug gccgcagua	19
<210> 1666	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1666	

uggugacucg guccuauaa	19
<210> 1667	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1667	
cagguaccuu cucaccuga	19
<210> 1668	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1668	
guuccacgcc accgccuua	19
<210> 1669	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1669	
ccgacuguac ggaccaga	19
<210> 1670	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1670	
gcagaccacc gacggcaaa	19
<210> 1671	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1671
 aagaugcgag acgaguuaa 19
 <210> 1672
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1672
 caaagagcag cugaagaua 19
 <210> 1673
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1673
 acgacgagaa ggaaaagca 19
 <210> 1674
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1674
 cacuccacuu ggacaugga 19
 <210> 1675
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1675
 aguccaucaa cgaguggga 19
 <210> 1676
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1676	
gcgccggccu ggccucaa	19
<210> 1677	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1677	
ggaaaagcug caaaucgua	19
<210> 1678	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1678	
acauuuuguu ggagcguga	19
<210> 1679	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1679	
accgugcguu cauggugaa	19
<210> 1680	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1680	
cccuucaucu uccuaguga	19
<210> 1681	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1681
 gaaauuccac cacaagaua 19
 <210> 1682
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1682
 cuauaaaacu aggugcuga 19
 <210> 1683
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1683
 ggaggugcac gccggccua 19
 <210> 1684
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1684
 gcaggccaag gcagugcua 19
 <210> 1685
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1685

ugagacacaaa uugagcuaa	19
<210> 1686	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1686	
gccauaguca uucugccua	19
<210> 1687	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1687	
agcugaagau cuggaugga	19
<210> 1688	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1688	
ccaucuccuu gcccaagga	19
<210> 1689	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1689	
cccagaucaa gccugccua	19
<210> 1690	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1690	
gcuguugcca ucuccuuga	19
<210> 1691	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1691	
cgaggucacc aaggacgua	19
<210> 1692	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1692	
caacuauaaa acuagguga	19
<210> 1693	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1693	
gaaggcuguu gccaucuca	19
<210> 1694	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1694	
ugcggagaag uugagcca	19
<210> 1695	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1695
 cuccuugccc aaggugua 19
 <210> 1696
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1696
 gcccgaaag ucccagaua 19
 <210> 1697
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1697
 caaggugug guggaggua 19

 <210> 1698
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1698
 aagagcagcu gaagauca 19
 <210> 1699
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1699
 gaagaugcag aagaaggca 19
 <210> 1700

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1700
 cggaacucc acauccuga 19

<210> 1701
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1701
 agucaacgcc auguucua 19

<210> 1702
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1702
 cgagcgccuu gaaaagcua 19

<210> 1703
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1703
 auaccguggg ugucaugaa 19

<210> 1704
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1704

gaccugggcc auagucaua	19
<210> 1705	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1705	
caugucaggc aagaaggaa	19
<210> 1706	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1706	
ugcgagacga guuauagga	19
<210> 1707	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1707	
cgcaacguga ccuggaaga	19
<210> 1708	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1708	
agcaagcagc acuacaaca	19
<210> 1709	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1709	
gcugcugcgc ucacucaga	19
<210> 1710	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1710	
ugaugaugca ccggacaga	19
<210> 1711	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1711	
uuguugcuau caauccaaa	19
<210> 1712	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1712	
ccuugaaaag cugcuaaca	19
<210> 1713	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1713	
cccuugacc aggacauca	19
<210> 1714	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1714
 gaggugaaga aaccugcaa 19
 <210> 1715
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1715
 cccaagggug ugguggaga 19

 <210> 1716
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1716
 ccugcuauu cauugggca 19
 <210> 1717
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1717
 cugaaagucc cagaucaaa 19
 <210> 1718
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1718
 gcugcaaauc guggagaua 19

 <210> 1719

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1719
 caagccugcc ucaaucaga 19
 <210> 1720
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1720
 cgagcagcug cgcgacgaa 19
 <210> 1721
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1721
 aggccgacuu gucacgcaa 19

 <210> 1722
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1722
 gcagcagcuc cuggcacua 19
 <210> 1723
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1723
 ggccauaguc auucugcca 19

<210> 1724
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1724
 cccgugugcc ugagcggaa 19

<210> 1725
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1725
 cagcugaaga ucuggauga 19

<210> 1726
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1726
 caagccacac uggaugaa 19

<210> 1727
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1727
 gaauucacuc cacuuggaa 19

<210> 1728
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1728	
cggcgcccug cuagucaaa	19
<210> 1729	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1729	
uggaagcugg gcagccgaa	19
<210> 1730	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1730	
ggcaaggcga ccacggcga	19
<210> 1731	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1731	
cacugcggag aaguugaga	19
<210> 1732	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1732	
ggcaggaggc auccaaaga	19
<210> 1733	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1733	
ggugacucgg uccuauaca	19
<210> 1734	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1734	
uuuauagcca gguaccuua	19
<210> 1735	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1735	
ggccauggcc aaggaccaa	19
<210> 1736	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1736	
caaagauagg gaggaaga	19
<210> 1737	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1737	
ucuucugaca cuaaaacaa	19
<210> 1738	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1738	
cuucugacac uaaaacaca	19
<210> 1739	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1739	
ucacguggag ccucugaa	19
<210> 1740	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1740	
caguccauca acgagugga	19
<210> 1741	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1741	
agaccaaauu gagcuagga	19
<210> 1742	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1742	
ggguucccgugugccugaa	19

<210> 1743	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1743	
uugcuaucuaa uccaagaaa	19
<210> 1744	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1744	
caaccguggc uucauggua	19
<210> 1745	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1745	
cuguacggac ccagcucaa	19
<210> 1746	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1746	
cagcagcaag cagcacuaa	19
<210> 1747	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1747	

ccugcagccg cagcagcua	19
<210> 1748	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1748	
gacacuaaaa caccucaga	19
<210> 1749	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1749	
caacugcgag cacuccaaa	19
<210> 1750	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1750	
acugcggaga aguugagca	19
<210> 1751	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1751	
gcgcccugcu agucaacga	19
<210> 1752	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1752	
ggaagcuggg cagccgaca	19
<210> 1753	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1753	
aggcuccuga gacacauga	19
<210> 1754	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1754	
cgacaagcgc agcgcgcu	19
<210> 1755	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1755	
ucagugagcu ucgcugaua	19
<210> 1756	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1756	
uugagaagga gcucccaga	19
<210> 1757	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1757
 acugcgagca cuccaagaa 19

<210> 1758
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1758
 cauccuggug ucacccgua 19

<210> 1759
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1759
 gugcgagca gcaagcaga 19

<210> 1760
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1760
 cagccaccg ccuuugaga 19

<210> 1761
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1761
 ucucgagcgc cuugaaaaa 19

<210> 1762

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1762
 gcuucgcuga ugacuucga 19
 <210> 1763
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1763
 ucuccuugcc caaggguga 19

 <210> 1764
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1764
 gcaguccauc aacgaguga 19
 <210> 1765
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1765
 agauggugga caaccguga 19
 <210> 1766
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1766

cggcuccug cuaucaua 19

<210> 1767

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1767

auaccaugau gcugagcca 19

<210> 1768

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1768

agccagguac cuucucaca 19

<210> 1769

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1769

gagcccgaa acuccacaa 19

<210> 1770

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1770

gcagcuccug gcacugcga 19

<210> 1771

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 1771
 cccgagguca ccaaggaca 19
 <210> 1772
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1772
 ccugacugag gccauugaa 19

 <210> 1773
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1773
 ugcugagccc ggaaacuca 19
 <210> 1774
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1774
 gccaucuccu ugccaaga 19
 <210> 1775
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1775
 caagcagcac uacaacuga 19

 <210> 1776
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1776
 caaggcagug cugagcgca 19
 <210> 1777
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1777
 caaugacauu uuguuggaa 19
 <210> 1778
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1778
 agugagcuuc gcugaugaa 19

 <210> 1779
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1779
 augaugauc accggacaa 19
 <210> 1780
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1780
 gaaacaccug gcugggcua 19
 <210> 1781

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1781	
ccugcuauuc auugggcga	19
<210> 1782	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1782	
cgccaccgcc uuugaguua	19
<210> 1783	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1783	
gcuucucagc gccuucuga	19
<210> 1784	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1784	
ugaugcugag cccggaaaa	19
<210> 1785	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1785	

ugaccuggcc gcagugaga	19
<210> 1786	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1786	
ugcagaaaca ccuggcuga	19
<210> 1787	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1787	
gcagugcuga gcgccgaga	19
<210> 1788	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1788	
cggcgcgcaa cgugaccua	19
<210> 1789	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1789	
agugcugagc gccgagcaa	19
<210> 1790	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1790	
acaggccucu acaacuaca	19
<210> 1791	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1791	
gcagcugcgc gacgaggaa	19
<210> 1792	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1792	
auugagaagg agcucccaa	19
<210> 1793	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1793	
cgcgagacc accgacgga	19
<210> 1794	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1794	
ccuguaccug gccagcgua	19
<210> 1795	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1795
 cugagcggac cuucccaga 19
 <210> 1796
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1796
 ggccuucagc uuguaccaa 19

 <210> 1797
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1797
 cacccaaagc ggcucccua 19
 <210> 1798
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1798
 gccaaaggacc aggcaguga 19
 <210> 1799
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1799
 cucagggugc acacaggaa 19

 <210> 1800

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1800
 cgagcugcug cgcucacua 19
 <210> 1801
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1801
 ggcugggccu gacugagga 19
 <210> 1802
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1802
 ccgcagcagc uccuggcaa 19

 <210> 1803
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1803
 ugugggaccu gggccauaa 19
 <210> 1804
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1804
 aagaugcaga agaaggcua 19

<210> 1805
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1805
 ccacggcgcg caacgugaa 19

<210> 1806
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1806
 accuucucac cugugagaa 19

<210> 1807
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1807
 ugaagaaacc ugcagccga 19

<210> 1808
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1808
 cagcacuaca acugcgaga 19

<210> 1809
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1809	
gcgacaagcg cagcgcgca	19
<210> 1810	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1810	
uagaauucac uccacuuga	19
<210> 1811	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1811	
guggaaaaac agaccggga	19
<210> 1812	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1812	
acguggagcc ucucgagca	19
<210> 1813	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1813	
ggcgcgcaac gugaccuga	19
<210> 1814	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1814	
uggacaaccg uggcuucaa	19
<210> 1815	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1815	
cuagucaacg ccauguuca	19
<210> 1816	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1816	
agaaugaccu ggccgcaga	19
<210> 1817	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1817	
agcugcugcg cucacucuaa	19
<210> 1818	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1818	
cucuauccea accucucua	19
<210> 1819	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1819	
gcgagcugcu gcgcucaca	19
<210> 1820	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1820	
cgcagcagca agcagcaca	19
<210> 1821	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1821	
ggcugggcug ggccugaca	19
<210> 1822	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1822	
ucuccagccu caucauca	19
<210> 1823	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1823	
caacgccaug uucucaaa	19

<210> 1824	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1824	
uggcacugcg gagaaguua	19
<210> 1825	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1825	
uuugaguugg acacagaua	19
<210> 1826	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1826	
ugggcgagcu gcugcgua	19
<210> 1827	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1827	
cugcuaacca aagagcaga	19
<210> 1828	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1828	

aacgugaccu ggaagcuga	19
<210> 1829	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1829	
augacauuuu guuggagca	19
<210> 1830	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1830	
caggaggcau ccaaaggca	19
<210> 1831	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1831	
aucuccuugc ccaagggua	19
<210> 1832	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1832	
ugggaugaga aaauccaca	19
<210> 1833	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1833

aaagcugcua accaaagaa

19

<210> 1834

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1834

aggaggcauc caaaggcua

19

<210> 1835

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1835

caccgccuuu gaguuggaa

19

<210> 1836

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1836

ccaacuaaua aacuaggua

19

<210> 1837

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1837

caagaagcau cgugucuga

19

<210> 1838

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1838	
agcagcugaa gaucuggaa	19
<210> 1839	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1839	
gcgcuccuc cugcuucua	19
<210> 1840	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1840	
ugcuagucua cgccaugua	19
<210> 1841	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1841	
cgccgagcag cugcgcgaa	19
<210> 1842	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1842	
ccgcgcagac caccgacga	19
<210> 1843	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1843
 uagccaggua ccuucucua 19
 <210> 1844
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1844
 ugcuucucag cgccuucua 19

 <210> 1845
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1845
 cuccuccug cuucucaga 19
 <210> 1846
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1846
 cgcaggccaa ggcagugca 19
 <210> 1847
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1847

gcaaggcgac cacggcgua	19
<210> 1848	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1848	
gcagccgcag cagcuccua	19
<210> 1849	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1849	
uuugauagca acaaaggcu	19
<210> 1850	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1850	
uaucuuguca ccuuaggc	19
<210> 1851	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1851	
uucuugucac ccuuaggcc	19
<210> 1852	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1852

uuauugaauac ugauugagg

19

<210> 1853

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1853

ugcuccuucu caaucgcc

19

<210> 1854

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1854

uaggauguuc uccacugcc

19

<210> 1855

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1855

uaagaggguu ggcugaccc

19

<210> 1856

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 1856

uucucgcauc uugucaccc

19

<210> 1857

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1857
 uuucuccacu gccuggucc 19
 <210> 1858
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1858
 uauagcacc augugucuc 19
 <210> 1859
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1859
 uuuuuuucca cgcuccaac 19

 <210> 1860
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1860
 uaacaaaggc ucauguucc 19
 <210> 1861
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1861
 uuggcugaa gaacaggc 19
 <210> 1862

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1862
 uggagcuccu ucuaaucc 19

<210> 1863
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1863
 uaaacaaaa guucaucc 19

<210> 1864
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1864
 uaaucgcgccu cacugcggc 19

<210> 1865
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1865
 uuucuagcug ggaaggucc 19

<210> 1866
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1866

uauucuagcu gggaagguc	19
<210> 1867	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1867	
uucaauuugg ucucacagg	19
<210> 1868	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1868	
uacaccagga uguucucca	19
<210> 1869	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1869	
uauugauagc aacaaaggc	19
<210> 1870	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1870	
uuguccaacu caaaggcgg	19
<210> 1871	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1871	
ugauguucuc cacugccug	19
<210> 1872	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1872	
uaauuugguc ucacaggug	19
<210> 1873	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1873	
ucuucuucug caucuucc	19
<210> 1874	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1874	
uuuguucuug ucaauggcc	19
<210> 1875	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1875	
uuguguccaa cucaaaggc	19
<210> 1876	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1876
 uuagcuggga agguccgcu 19
 <210> 1877
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1877
 uauggcaaca gccuucuuc 19

 <210> 1878
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1878
 uacucgucuc gcaucuugu 19
 <210> 1879
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1879
 uuccuucua auccgccuc 19
 <210> 1880
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1880
 uaugaagcca cgguugucc 19

 <210> 1881

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1881
 uuaccuggcu auaaaauaug 19
 <210> 1882
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1882
 uuuuuuccuuc ucgucgucg 19
 <210> 1883
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1883
 uuuuggucuc acaggugag 19

 <210> 1884
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1884
 uugaauagca gggagccgc 19
 <210> 1885
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1885
 ugugacacca ggauguucu 19

<210> 1886
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1886
 uauuucucau cccagugug 19

<210> 1887
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1887
 uaguggagug aaucuagc 19

<210> 1888
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1888
 ugcacuagga agaugaagg 19

<210> 1889
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1889
 uguucuugga uugauagca 19

<210> 1890
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1890	
uccuucuucu gcaucuucc	19
<210> 1891	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1891	
uuagcaacaa aggcucaug	19
<210> 1892	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1892	
uagcuccuuc ucaauccgc	19
<210> 1893	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1893	
uacucguuga uggacugca	19
<210> 1894	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1894	
uucaacuucu ccgcagugc	19
<210> 1895	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1895	
uauguucucc acugccugg	19
<210> 1896	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1896	
uguacagguc cuucuugcc	19
<210> 1897	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1897	
ugucguagua guuguagag	19
<210> 1898	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1898	
uugaauucua gcugggaag	19
<210> 1899	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1899	
ucuccuucuc aauccgccu	19
<210> 1900	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1900	
ucaccacagg uauaggacc	19
<210> 1901	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1901	
ugguacaggu ccuucuugc	19
<210> 1902	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1902	
uucaucauga caccacagg	19
<210> 1903	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1903	
uuauaacucg ucugcauc	19
<210> 1904	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1904	
uucggcguc agcacugcc	19

<210> 1905	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1905	
uuggagugaa uucuagcug	19
<210> 1906	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1906	
uaagucauca gcgaagcuc	19
<210> 1907	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1907	
uucugugucc aacucaaag	19
<210> 1908	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1908	
uaagccacgg uuguccacc	19
<210> 1909	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1909	

ugcaugagga ugaugaggc	19
<210> 1910	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1910	
uuguucucca cugccuggu	19
<210> 1911	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1911	
uaauacugau ugaggcagg	19
<210> 1912	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1912	
uauugaggca ggcuugauc	19
<210> 1913	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1913	
ucuucuugac cagagucug	19
<210> 1914	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1914	
uuugauggac ugcagcgcg	19
<210> 1915	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1915	
uacuucuccg cagugccag	19
<210> 1916	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1916	
uagguuggga uagagcugg	19
<210> 1917	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1917	
uucaccucca ccacaccu	19
<210> 1918	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1918	
uuucucaauc cgccucacu	19
<210> 1919	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1919
 uguuguagag gccuguccg 19

<210> 1920
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1920
 uagcuuuucc uucucgucg 19

<210> 1921
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1921
 uucagcacug ccuuggccu 19

<210> 1922
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1922
 ucugugugca ccugaggc 19

<210> 1923
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1923
 uugguggaau uucucaucc 19

<210> 1924

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1924
 uuuugcagcu uuuccuucu 19
 <210> 1925
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1925
 uagagguugg gauagagcu 19

 <210> 1926
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1926
 uucgucucgc aucuuguca 19
 <210> 1927
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1927
 ucuccuggga gcuccuucu 19
 <210> 1928
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1928

ugucucacag gugagaagg	19
<210> 1929	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1929	
uagagucugc ccagaagcc	19
<210> 1930	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1930	
uugaggauga ugaggcugg	19
<210> 1931	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1931	
uugucucagg agccuuugg	19
<210> 1932	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1932	
uugacuaugg cccaggucc	19
<210> 1933	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1933	
uugcaucauc augacaccc	19
<210> 1934	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1934	
uaguaucxaa ggcugguac	19
<210> 1935	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1935	
uaaggagaug gcaacagcc	19
<210> 1936	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1936	
uucaauccgc cucacugcg	19
<210> 1937	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1937	
uugcgcucca cguccuugg	19
<210> 1938	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1938
 uccauguguc ucaggagcc 19
 <210> 1939
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1939
 uucguugaug gacugcagc 19
 <210> 1940
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1940
 uaggugagaa gguaccugg 19

 <210> 1941
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1941
 uuggacugca gcgcgcugc 19
 <210> 1942
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1942
 ucuagcucaa uuuggucuc 19
 <210> 1943

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1943
 uuuucuucac cucggcggc 19

<210> 1944
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1944
 uuucuugacc agagucugc 19

<210> 1945
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1945
 uaaguggagu gaauucuag 19

<210> 1946
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1946
 ucaggauguu cuccacugc 19

<210> 1947
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1947

ucuucuugcc ugacaugcg	19
<210> 1948	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1948	
ugagcuccuu cucaauccg	19
<210> 1949	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1949	
uaaggcuggu accucaccu	19
<210> 1950	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1950	
uuuucucauc ccagugugg	19
<210> 1951	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1951	
ucuuguucuu gucaauggc	19
<210> 1952	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 1952	
uguugaugga cugcagcgc	19
<210> 1953	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1953	
uuaguuuuau aguugggag	19
<210> 1954	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1954	
ugucucgcgau cuugucacc	19
<210> 1955	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1955	
uaugcgugac aagucggcc	19
<210> 1956	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1956	
ucaucuuguc acccuuagg	19
<210> 1957	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1957
 uuagcaccca ugugucuca 19
 <210> 1958
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1958
 ucggucuguu uuuccaccc 19

 <210> 1959
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1959
 uucauggguc accuccacc 19
 <210> 1960
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1960
 uuagaugucc uggucaaag 19
 <210> 1961
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1961
 ucaacaaagg cucauguuc 19

 <210> 1962

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1962
 ucauggagua uccaaggcu 19
 <210> 1963
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1963
 uaggucaugg gucaccucc 19
 <210> 1964
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1964
 uuugaggcag gcuugaucu 19

 <210> 1965
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1965
 uuccaccaca ccuugggc 19
 <210> 1966
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1966
 uacaagucgg ccuuguucu 19

<210> 1967
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1967
 ugagucacca ugaagccac 19

<210> 1968
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1968
 uacccaugug ucucaggag 19

<210> 1969
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1969
 uauggaguau ccaaggcug 19

<210> 1970
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1970
 uaugugucuc aggagccuu 19

<210> 1971
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 1971	
uuggcaacag ccuucuucu	19
<210> 1972	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1972	
uuucucgucg ucguaguag	19
<210> 1973	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1973	
ugauugauag caacaaagg	19
<210> 1974	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1974	
uggauguucu ccacugccu	19
<210> 1975	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1975	
uagaggcucc acgugaugg	19
<210> 1976	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1976	
uugaugaggc uggagagcu	19
<210> 1977	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1977	
uaaugaauag caggagacc	19
<210> 1978	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1978	
uacaaaggcu cauguuccc	19
<210> 1979	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1979	
ugcagaauga cuaugccc	19
<210> 1980	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1980	
uucuucagcu gcucuuugg	19
<210> 1981	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1981
 ucagcuuuuc cuucucguc 19
 <210> 1982
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1982
 ugagucugcc cagaagccc 19
 <210> 1983
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1983
 uuccacugcc ugguccuug 19
 <210> 1984
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1984
 ucucauuug gucucacag 19
 <210> 1985
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1985
 uuugucaaug gccucaguc 19

<210> 1986	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1986	
uugacaugcg ugacaaguc	19
<210> 1987	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1987	
uaggcuggua ccucaccuc	19
<210> 1988	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1988	
uucagcauca ugguaucug	19
<210> 1989	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1989	
uuacaggucc uucuugccu	19
<210> 1990	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1990	

uuggaauuuc ucaucccag	19
<210> 1991	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1991	
uuauccaagg cugguaccu	19
<210> 1992	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1992	
uucagaagag ggcuggcug	19
<210> 1993	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1993	
uggugcauca ucaugacac	19
<210> 1994	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1994	
uucguaguag uuguagagg	19
<210> 1995	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1995	
uguuucuca ccucggcgg	19
<210> 1996	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1996	
uaguucuugg auugauagc	19
<210> 1997	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1997	
uuacugauug aggcaggcu	19
<210> 1998	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1998	
uucacccuua ggccggacc	19
<210> 1999	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 1999	
uaauugcagc uuuccuuc	19
<210> 2000	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2000	
uguaguaguu guagaggcc	19
<210> 2001	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2001	
uaguguggcu ugaagaaca	19
<210> 2002	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2002	
ucucagcacu gccuuggcc	19
<210> 2003	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2003	
uucuuguggu ggaauuucu	19
<210> 2004	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2004	
ucucguugau ggacugcag	19
<210> 2005	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2005
 uuggcgugga acacgcugg 19
 <210> 2006
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2006
 uugagaagca ggagggagc 19

 <210> 2007
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2007
 uuuguagagg ccuguccgg 19
 <210> 2008
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2008
 ugaggcucca cgugauggg 19
 <210> 2009
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2009

uuugucaccc uuaggccgg	19
<210> 2010	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2010	
uugacaccca cgguauagg	19
<210> 2011	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2011	
uccaggaugu ucuccacug	19
<210> 2012	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2012	
ugaauuucuc aucccgag	19
<210> 2013	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2013	
uucucaggag ccuuggau	19
<210> 2014	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2014	
uuuguggugg aauuucua	19
<210> 2015	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2015	
uccggucugu uuuccacc	19
<210> 2016	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2016	
uuacagucgg cugcccagc	19
<210> 2017	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2017	
ucaggcagaa ugacuaugg	19
<210> 2018	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2018	
uuagaggccu guccggugc	19
<210> 2019	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2019
 uuugccaucu guguccaac 19
 <210> 2020
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2020
 uauacugauu gaggcaggc 19
 <210> 2021
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2021
 uuugucgagg aaguugauc 19

 <210> 2022
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2022
 uaucggccuc acugcggcc 19
 <210> 2023
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2023
 uggcucaacu ucucgcag 19
 <210> 2024

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2024
 uucaggagcc uuuggaugc 19

<210> 2025
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2025
 ucagagucug cccagaagc 19

<210> 2026
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2026
 ugugucagaa gagggcugg 19

<210> 2027
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2027
 ugagagguug ggauagagc 19

<210> 2028
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2028

uuccgugcgc uccacgucc	19
<210> 2029	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2029	
ucgcucagca cugccuugg	19
<210> 2030	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2030	
ugcaacagcc uucuucugc	19
<210> 2031	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2031	
uacgcuccaa caaaauguc	19
<210> 2032	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2032	
uuugaucuug gagugcugc	19
<210> 2033	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2033	
uuccggugca ucaucauga	19
<210> 2034	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2034	
uaaggcgcug agaagcagg	19
<210> 2035	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2035	
uuaguuggga gagguuggg	19
<210> 2036	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2036	
uuugaccaga gucugccca	19
<210> 2037	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2037	
ugaugcuucu ugaccagag	19
<210> 2038	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2038
 uaaggcguc gagaggcuc 19
 <210> 2039
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2039
 uagauggcaa cagccuucu 19

 <210> 2040
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2040
 uuggcguuga cuagcaggg 19
 <210> 2041
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2041
 ucugguacaa gcugaaggc 19
 <210> 2042
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2042
 uugcucuug guuagcagc 19

 <210> 2043

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2043	
uggcuggaga gcuuguggg	19
<210> 2044	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2044	
ucaaugaaau gcagggagc	19
<210> 2045	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2045	
uucccuau cuugaagaac	19
<210> 2046	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2046	
uagaagaggg cuggcugac	19
<210> 2047	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2047	
uccgcuuugg guguccgc	19

<210> 2048
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2048
 uacugcagcg cgcugcgcu 19

<210> 2049
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2049
 uaggaugugg aguuuccgg 19

<210> 2050
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2050
 uccuuguucu ugucaaugg 19

<210> 2051
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2051
 uucgcgcccg uagaugucc 19

<210> 2052
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2052
ucaauagcac ccauguguc 19

<210> 2053
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 2053
ucuucuccgc agugccagg 19

<210> 2054
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 2054
uauggccuca gucaggccc 19

<210> 2055
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 2055
uaauuucuca ucccagugu 19

<210> 2056
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial
<220><223> Chemically synthesized
<400> 2056
ugaagagggc uggcugacc 19

<210> 2057
<211> 19
<212> RNA
<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2057	
ucuucucaau ccgccucac	19
<210> 2058	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2058	
uauuuggucu cacagguga	19
<210> 2059	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2059	
uucuccacga uuugcagcu	19
<210> 2060	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2060	
uugccauccu gugucacc	19
<210> 2061	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2061	
ugucaccucc accacaccc	19
<210> 2062	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2062	
uuggaguauc caaggcugg	19
<210> 2063	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2063	
uaggcuggag agcuugugg	19
<210> 2064	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2064	
uugugucuca ggagccuuu	19
<210> 2065	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2065	
ucgauuugca gcuuuuccu	19
<210> 2066	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2066	
ugugccagga gcugcugcg	19

<210> 2067
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2067
 ugugcaucau caugacacc 19
 <210> 2068
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2068
 uuuuuagugu cagaagagg 19
 <210> 2069
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2069
 uguggaguga auucuagcu 19

 <210> 2070
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2070
 uucgccuugc cgcccagcg 19
 <210> 2071
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2071

ucaagcugaa ggccaggcc	19
<210> 2072	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2072	
uaauagcacc caugugucu	19
<210> 2073	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2073	
uaucaucaug acacccacg	19
<210> 2074	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2074	
ucaucaucau gacacccac	19
<210> 2075	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2075	
uuccugggag cuccuucuc	19
<210> 2076	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2076
 uugcuucuug accagaguc 19
 <210> 2077
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2077
 uagcugaggu guuuuagug 19
 <210> 2078
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2078
 ugagccuuug gaugccucc 19

 <210> 2079
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2079
 uagcucacug agcuggguc 19
 <210> 2080
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2080
 uuguuucugc aggucaugg 19
 <210> 2081
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2081	
ucagccuucu ucugcaucu	19
<210> 2082	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2082	
uuuguagugc ugcugcug	19
<210> 2083	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2083	
uaugaggcug gagagcuug	19
<210> 2084	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2084	
ucaacagccu ucuucugca	19
<210> 2085	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2085	
uugcgcagcu ccucgcgcc	19
<210> 2086	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2086
 uguauccaag gcugguacc 19
 <210> 2087
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2087
 uguccguaca gucggcugc 19

 <210> 2088
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2088
 uaugaggaug augaggcug 19
 <210> 2089
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2089
 ucaacucaaa ggcgguggc 19
 <210> 2090
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2090

uccagguaca gguccuucu	19
<210> 2091	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2091	
ugcugcaggu uucuucacc	19
<210> 2092	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2092	
uucacaggug agaagguac	19
<210> 2093	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2093	
uacugccugg uccuuggcc	19
<210> 2094	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2094	
ucguggucgc cuugccgcc	19
<210> 2095	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2095	
uaguugaucu uggagugcu	19
<210> 2096	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2096	
uguaccuggc uauaaauau	19
<210> 2097	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2097	
uuccguacag ucggcugcc	19
<210> 2098	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2098	
uuugccugac augcgugac	19
<210> 2099	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2099	
uuaguuguag aggccuguc	19
<210> 2100	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2100
 uacagccuuc uucugcauc 19
 <210> 2101
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2101
 uuuucugcag gucaugggu 19
 <210> 2102
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2102
 uccgagucac caugaagcc 19

 <210> 2103
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2103
 uugaauacug auugaggca 19
 <210> 2104
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2104
 ucaguguggc uugaagaac 19
 <210> 2105

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2105
 uggaaguuga ucuuggagu 19

<210> 2106
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2106
 uuggucggcg uagaacagc 19

<210> 2107
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2107
 uagaacaugg cguugacua 19

<210> 2108
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2108
 uguccgcuca ggcacacgg 19

<210> 2109
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2109

uuaguaguug uagaggccu	19
<210> 2110	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2110	
uaccgaguca ccaugaagc	19
<210> 2111	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2111	
uacacgaugc uucuugacc	19
<210> 2112	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2112	
uaucuuggag ugcucgcag	19
<210> 2113	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2113	
uacacccacg guauaggac	19
<210> 2114	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2114	
uaauggccuc agucaggcc	19
<210> 2115	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2115	
ugaaguugau cuuggagug	19
<210> 2116	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2116	
uugccuuggc cugcgacgc	19
<210> 2117	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2117	
uucgcaucuu gucacccuu	19
<210> 2118	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2118	
uucggcguag aacagcuug	19
<210> 2119	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2119
 uauggcguug acuagcagg 19
 <210> 2120
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2120
 uccuccacca cacccuugg 19

 <210> 2121
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2121
 ucuccugcca uccugugug 19
 <210> 2122
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2122
 ucaccaugu gucucagga 19
 <210> 2123
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2123
 uucgucguag uaguuguag 19

 <210> 2124

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2124	
ucucgucucg caucuuguc	19
<210> 2125	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2125	
uggcugccca gcuuccagg	19
<210> 2126	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2126	
uucccagugu ggcugaag	19
<210> 2127	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2127	
ucccuauaac ucgucugc	19
<210> 2128	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2128	
uagucggcug cccagcuuc	19

<210> 2129
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2129
 ugaagguccg cucaggcac 19

<210> 2130
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2130
 uugcagguca ugguccacc 19

<210> 2131
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2131
 uauagcaaca aaggcucau 19

<210> 2132
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2132
 uucgucgucg uaguaguug 19

<210> 2133
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2133	
uuugcugagu gagcgcagc	19
<210> 2134	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2134	
uugacaccag gauguucuc	19
<210> 2135	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2135	
uggcguagaa cagcuuggg	19
<210> 2136	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2136	
ugagguuggg auagagcug	19
<210> 2137	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2137	
uagucaucag cgaagcuca	19
<210> 2138	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2138	
uaagcguggc cgccuuggg	19
<210> 2139	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2139	
uaugacaccc acggauuag	19
<210> 2140	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2140	
ugccuuguuc uugucaaug	19
<210> 2141	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2141	
ugcucacuga gcugggucc	19
<210> 2142	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2142	
ucuuuuccuu cucgucguc	19
<210> 2143	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2143
 uccguggucg ccuugccgc 19
 <210> 2144
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2144
 uagccgcuuu ggguguccc 19
 <210> 2145
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2145
 ugcugguacc ucaccuccc 19
 <210> 2146
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2146
 uucgcaguug uagugcugc 19
 <210> 2147
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2147
 uuuccagguc acguugcgc 19

<210> 2148	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2148	
ucucagucag gccagccc	19
<210> 2149	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2149	
uugggaaggu ccgcucagg	19
<210> 2150	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2150	
uauccagauc uucagcugc	19
<210> 2151	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2151	
uaccaggaug uuccacacu	19
<210> 2152	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2152	

uaguuguagu gcugcuugc	19
<210> 2153	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2153	
uagcgaagcu cacugagcu	19
<210> 2154	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2154	
uacaugcgug acaagucgg	19
<210> 2155	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2155	
ucguccuugg ugaccucgg	19
<210> 2156	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2156	
uaggcgcucg agaggcucc	19
<210> 2157	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2157
 uucggugguc ugcgcggcc 19
 <210> 2158
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2158
 uacaggaugu ggaguuucc 19
 <210> 2159
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2159
 uuagcaggga gccguuug 19
 <210> 2160
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2160
 ucccaugugu cucaggagc 19
 <210> 2161
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2161
 ugaaugacua uggcccagg 19
 <210> 2162
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2162
 ucgcucgaga ggcuccacg 19

<210> 2163
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2163
 ugcgcugaga agcaggagg 19

<210> 2164
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2164
 ucagguuaga ucugggacu 19

<210> 2165
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2165
 uaucaugaca cccacggua 19

<210> 2166
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2166
 uugucagaag agggcuggc 19

<210> 2167

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2167
 ucagguuucu ucaccucgg 19
 <210> 2168
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2168
 uuucuccgca gugccagga 19

 <210> 2169
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2169
 uggaugugga guuuccggg 19
 <210> 2170
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2170
 uaugcuucuu gaccagagu 19
 <210> 2171
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2171

uagcaucaug guaucuggg	19
<210> 2172	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2172	
ugcacccaug ugucucagg	19
<210> 2173	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2173	
uugcucgcag uuguaguc	19
<210> 2174	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2174	
uuuguccacc aucuugugg	19
<210> 2175	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2175	
uggguugcca ucugugucc	19
<210> 2176	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2176	
uuuugguuag cagcuuuuc	19
<210> 2177	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2177	
uagugcucgc aguuguagu	19
<210> 2178	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2178	
uaaguugauc uuggaguc	19
<210> 2179	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2179	
uuuagcagcu uuucaaggc	19
<210> 2180	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2180	
ugguauagga ccgagucac	19
<210> 2181	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2181
 uaugggucac cuccaccac 19
 <210> 2182
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2182
 ucuaaaacuc gucucgcau 19
 <210> 2183
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2183
 uaaauucuagc uggaaggu 19

 <210> 2184
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2184
 ugagugaauu cuagcuggg 19
 <210> 2185
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2185
 uuccacgucc uuggugacc 19
 <210> 2186

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2186
 uuugugucac ccugaggcc 19

<210> 2187
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2187
 uuccaaggcu gguaccuca 19

<210> 2188
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2188
 uuaggaccga gucaccaug 19

<210> 2189
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2189
 ucaaggcugg uaccucacc 19

<210> 2190
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2190

uagguuucuu caccucggc	19
<210> 2191	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2191	
uacugagcug gguccguac	19
<210> 2192	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2192	
uagguacagg uccuucuug	19
<210> 2193	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2193	
uguugaucuu ggagugcuc	19
<210> 2194	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2194	
uugugguug aagaacaug	19
<210> 2195	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2195	
ucgcugagaa gcaggaggg	19
<210> 2196	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2196	
uguccuucuu gccugacau	19
<210> 2197	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2197	
uucgcggaag uugaucuug	19
<210> 2198	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2198	
ucgguggcgu ggaacacgc	19
<210> 2199	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2199	
ucucacugag cuggguccg	19
<210> 2200	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2200
 uccugguaca agcugaagg 19
 <210> 2201
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2201
 uaugaugagg cuggagagc 19

 <210> 2202
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2202
 uagagcuugu gggccaggg 19
 <210> 2203
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2203
 uuccuuggug accucgggc 19
 <210> 2204
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2204
 ucaccaggau guucuccac 19

 <210> 2205

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2205	
uuggaguugc ugagugagc	19
<210> 2206	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2206	
ugcuugaaga acauggcgu	19
<210> 2207	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2207	
uccaauagca cccaugugu	19
<210> 2208	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2208	
ucgaagcuca cugagcugg	19
<210> 2209	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2209	
ugaagcucac ugagcuggg	19

<210> 2210
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2210
 uguggucgcc uugccgcc 19

<210> 2211
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2211
 ucauccugug ugcacccug 19

<210> 2212
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2212
 ucugcagguu ucuucaccu 19

<210> 2213
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2213
 uuuuuuauagu ugaggagagg 19

<210> 2214
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2214	
uagcuggguc cguacaguc	19
<210> 2215	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2215	
uccuccuggg agcuccuuc	19
<210> 2216	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2216	
uuucuugccu gacaugcgu	19
<210> 2217	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2217	
uacggauuag gaccgaguc	19
<210> 2218	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2218	
ugugcucgca guuguagug	19
<210> 2219	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2219

uuccgcagug ccaggagcu

19

<210> 2220

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2220

ugcaucuugu cacccuuag

19

<210> 2221

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2221

ugcucauuuu ggucucaca

19

<210> 2222

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2222

ucaugcguga caagucggc

19

<210> 2223

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2223

uaugccuccu gccauccug

19

<210> 2224

<211> 19

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2224	
uagucggccu uguucuugu	19
<210> 2225	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2225	
ugaagcagga gggagcgca	19
<210> 2226	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2226	
uugagcgcag cagcucgcc	19
<210> 2227	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2227	
uagggcuguc cggugcauc	19
<210> 2228	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2228	
uuugccgcc agcgacacg	19

<210> 2229	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2229	
uguugggaga gguugggau	19
<210> 2230	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2230	
ugguggucgg cguaaaca	19
<210> 2231	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2231	
uaagcugaag gccaggcgg	19
<210> 2232	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2232	
uacugccuug gccugcgac	19
<210> 2233	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2233	

uagggcaggc agaaugacu	19
<210> 2234	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2234	
ucggccaggu caucuggg	19
<210> 2235	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2235	
ugguugucca ccaucuugu	19
<210> 2236	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2236	
uaacauggcg uugacuagc	19
<210> 2237	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2237	
uacucaaagg cgguggcgu	19
<210> 2238	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2238

ugucgguggu cugcgcggc

19

<210> 2239

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2239

uaggcgccca augaauagc

19

<210> 2240

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2240

uucagcgaag cucacugag

19

<210> 2241

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2241

uggcugguac cucaccucc

19

<210> 2242

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2242

ugcucagcac ugccuuggc

19

<210> 2243

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2243	
ugaugaugag gcuggagag	19
<210> 2244	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2244	
uacugcggcc aggucauuc	19
<210> 2245	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2245	
uuauaggacc gagucacca	19
<210> 2246	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2246	
ucaggugaga agguaccug	19
<210> 2247	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2247	
uaagcgugug gcguggaac	19
<210> 2248	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2248
 ucuggguccg uacagucgg 19
 <210> 2249
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2249
 uuugccgucg guggucugc 19

 <210> 2250
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2250
 uuaacucguc ucgcaucuu 19
 <210> 2251
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2251
 uaucuucagc ugcucuuug 19
 <210> 2252
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2252

ugcuuuuccu ucucgucgu	19
<210> 2253	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2253	
uccaugucca aguggagug	19
<210> 2254	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2254	
ucccacucgu ugauggacu	19
<210> 2255	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2255	
uugaaggcca ggccggcgc	19
<210> 2256	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2256	
uacgauuugc agcuuuucc	19
<210> 2257	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2257
 ucacgcucca acaaaaugu 19
 <210> 2258
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2258
 uucaccauga agccacggu 19

 <210> 2259
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2259
 ucacuaggaa gaugaaggg 19
 <210> 2260
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2260
 uaucuugugg uggaauuuc 19
 <210> 2261
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2261
 ucagcaccua guuuuauag 19

 <210> 2262
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2262
 uagggcggcg ugcaccucc 19
 <210> 2263
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2263
 uagcacugcc uuggccugc 19
 <210> 2264
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2264
 uuagcucaau uuggucuca 19

 <210> 2265
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2265
 uaggcagaau gacuauggc 19
 <210> 2266
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2266
 uccauccaga ucuucagcu 19
 <210> 2267

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2267
 uccuugggca aggagaugg 19

<210> 2268
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2268
 uaggcaggcu ugaucuggg 19

<210> 2269
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2269
 ucaaggagau ggcaacagc 19

<210> 2270
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2270
 uacguccuug gugaccucg 19

<210> 2271
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2271

ucaccuaguu uuauaguug	19
<210> 2272	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2272	
ugagauggca acagccuuc	19
<210> 2273	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2273	
ugggcucaac uucucgca	19
<210> 2274	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2274	
uacacccuug ggcaaggag	19
<210> 2275	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2275	
uaucugggac uuucagggc	19
<210> 2276	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2276	
uaccuccacc acacccuug	19
<210> 2277	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2277	
uagaucuucg gcugcucu	19
<210> 2278	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2278	
ugccuucucg ugcaucuc	19
<210> 2279	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2279	
ucaggaugug gaguuucg	19
<210> 2280	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2280	
uaagaacaug gcguugacu	19
<210> 2281	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2281
 uagcuuuuca aggcgucug 19
 <210> 2282
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2282
 uucaugacac ccacguau 19
 <210> 2283
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2283
 uaugacuaug gccagguc 19
 <210> 2284
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2284
 uuccuucuug ccugacaug 19
 <210> 2285
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2285
 uccuauaacu cgucugca 19
 <210> 2286

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2286	
ucuuccaggu cacguugcg	19
<210> 2287	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2287	
uguuguagug cugcuugcu	19
<210> 2288	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2288	
ucugagugag cgcagcagc	19
<210> 2289	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2289	
ucuguccggu gcaucauca	19
<210> 2290	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2290	
uuuggauuga uagcaacaa	19

<210> 2291
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2291
 uguuagcagc uuuucaagg 19

<210> 2292
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2292
 ugauguccug gucaaaggg 19

<210> 2293
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2293
 uugcagguuu cuucaccuc 19

<210> 2294
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2294
 ucuccaccac acccuuggg 19

<210> 2295
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2295	
ugcccaauga auagcaggg	19
<210> 2296	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2296	
uuugaucugg gacuuucag	19
<210> 2297	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2297	
uauccuccagc auuugcagc	19
<210> 2298	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2298	
ucugauugag gcaggcuug	19
<210> 2299	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2299	
uucgucgcgc agcugcucg	19
<210> 2300	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2300	
uugcgugaca agucggccu	19
<210> 2301	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2301	
uagugccagg agcugcugc	19
<210> 2302	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2302	
uggcagaaug acuauggcc	19
<210> 2303	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2303	
uuccgcucag gcacacggg	19
<210> 2304	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2304	
ucauccagau cuucagcug	19
<210> 2305	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2305	
uucaucccag uguggcuuug	19
<210> 2306	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2306	
uuccaagugg agugaauuc	19
<210> 2307	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2307	
uuugacuagc agggcgccg	19
<210> 2308	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2308	
uucggcugcc cagcuucca	19
<210> 2309	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2309	
ucgccguggu cgccuugcc	19

<210> 2310	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2310	
ucucaacuuc uccgcagug	19
<210> 2311	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2311	
ucuuuggaug ccuccugcc	19
<210> 2312	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2312	
uguauaggac cgagucacc	19
<210> 2313	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2313	
uaagguaccu ggcuaaaaa	19
<210> 2314	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2314	

uugguccuug gccauggcc	19
<210> 2315	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2315	
ucuuccucc cuaucuuug	19
<210> 2316	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2316	
uuguuuuagu gucagaaga	19
<210> 2317	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2317	
uguguuuuag ugucagaag	19
<210> 2318	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2318	
uucgagaggc uccacguga	19
<210> 2319	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2319
 uccacucguu gauggacug 19
 <210> 2320
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2320
 uccuagcuca auuuggucu 19
 <210> 2321
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2321
 uucaggcaca cggaaccc 19

 <210> 2322
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2322
 uuucuuggau ugauagcaa 19
 <210> 2323
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2323
 uaccaugaag ccacguug 19
 <210> 2324
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2324
 uugagcuggg uccguacag 19

<210> 2325
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2325
 uuagugcugc uugcugcug 19

<210> 2326
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2326
 uagcugcugc ggcugcagg 19

<210> 2327
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2327
 ucugaggugu uuuaguguc 19

<210> 2328
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2328
 uuuggagugc ucgcaguug 19
 <210> 2329

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2329
 ugcucaacuu cuccgcagu 19
 <210> 2330
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2330
 ucguugacua gcagggcgc 19

 <210> 2331
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2331
 ugucggcugc ccagcuucc 19
 <210> 2332
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2332
 ucaugugucu caggagccu 19
 <210> 2333
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2333

uagcgcgcug cgcugucg 19

<210> 2334

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2334

uauacagcgaa gcucacuga 19

<210> 2335

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2335

ucugggagcu ccuucucuaa 19

<210> 2336

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2336

uucuuggagu gcucgcagu 19

<210> 2337

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2337

uacgggugac accaggaug 19

<210> 2338

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2338

ucugcuugcu gcugcgac

19

<210> 2339

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2339

ucucuaaggc gguggcgug

19

<210> 2340

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2340

uuuuucaagg cgcucgaga

19

<210> 2341

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2341

ucgaagucac cagcgaagc

19

<210> 2342

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2342

ucacccuugg gcaaggaga

19

<210> 2343

<211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2343
 ucacucguug auggacugc 19
 <210> 2344
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2344
 ucacgguugu ccaccaucu 19
 <210> 2345
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2345
 uaugaaauagc agggagccg 19

 <210> 2346
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2346
 uggcucagca ucaugguau 19
 <210> 2347
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2347
 ugugagaagg uaccuggu 19
 <210> 2348

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2348
 uuguggaguu uccgggcuc 19

<210> 2349
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2349
 ucgcagugcc aggagcugc 19

<210> 2350
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2350
 uguccuuggu gaccucggg 19

<210> 2351
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2351
 uucaauggcc ucagucagg 19

<210> 2352
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2352

ugaguuuccg ggcucagca	19
<210> 2353	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2353	
ucuugggcaa ggagauggc	19
<210> 2354	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2354	
ucaguuguag ugcugcuug	19
<210> 2355	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2355	
ugcgcucagc acugccuug	19
<210> 2356	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2356	
uuccaacaaa augucauug	19
<210> 2357	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2357	
uucaucagcg aagcucacu	19
<210> 2358	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2358	
uuguccggug caucaucau	19
<210> 2359	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2359	
uagcccagcc agguguuuc	19
<210> 2360	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2360	
ucgcccraag aauagcagg	19
<210> 2361	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2361	
uaacucagaag gcgguggcg	19
<210> 2362	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2362
 ucagaaggcg cugagaagc 19
 <210> 2363
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2363
 uuuuccgggc ucagcauca 19

 <210> 2364
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2364
 ucucacugcg gccaggua 19
 <210> 2365
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2365
 ucagccaggu guuucugca 19
 <210> 2366
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2366
 ucucggcgcu cagcacugc 19

 <210> 2367

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2367
 uaggucacgu ugcgcgccg 19
 <210> 2368
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2368
 uugcucggcg cucagcacu 19
 <210> 2369
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2369
 uguaguugua gaggccugu 19
 <210> 2370
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2370
 uuccucgucg cgcagcugc 19
 <210> 2371
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2371
 uugggagcuc cuucaau 19

<210> 2372
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2372
 uccgucggug gucugcgcg 19

<210> 2373
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2373
 uacgcuggcc agguacagg 19

<210> 2374
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2374
 ucugggaagg uccgcucag 19

<210> 2375
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2375
 uugguacaag cugaaggcc 19

<210> 2376
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2376	
uagggagccg cuuugggug	19
<210> 2377	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2377	
ucacugccug guccuuggc	19
<210> 2378	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2378	
uuccugugug caccugag	19
<210> 2379	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2379	
uagugagcgc agcagcug	19
<210> 2380	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2380	
uccucaguca ggcccagcc	19
<210> 2381	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2381	
uugccaggag cugcugcgg	19
<210> 2382	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2382	
uuauggccca gguccaca	19
<210> 2383	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2383	
uagccuucuu cugcaucuu	19
<210> 2384	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2384	
uucacguugc gcgccgugg	19
<210> 2385	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2385	
uucucacagg ugagaaggu	19
<210> 2386	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2386	
ucggcugcag guuucuua	19
<210> 2387	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2387	
ucucgcaguu guagugcug	19
<210> 2388	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2388	
ugcgcgcugc gcuugucgc	19
<210> 2389	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2389	
ucaaguggag ugaauucua	19
<210> 2390	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2390	
ucccgucug uuuuuccac	19

<210> 2391	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2391	
ugcucgagag gcuccacgu	19
<210> 2392	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2392	
ucaggucacg uugcgcgcc	19
<210> 2393	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2393	
uugaagccac gguugucca	19
<210> 2394	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2394	
ugaacauggc guugacuag	19
<210> 2395	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2395	

ucugcggcca ggucuuu	19
<210> 2396	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2396	
uugagugagc gcagcagcu	19
<210> 2397	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2397	
uggagagguu gggauagag	19
<210> 2398	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2398	
ugugagcgca gcagcucgc	19
<210> 2399	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2399	
ugugcugcuu gcugcugcg	19
<210> 2400	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2400

ugucaggccc agcccagcc

19

<210> 2401

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2401

uggaugauga ggcuggaga

19

<210> 2402

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2402

uuugaagaac auggcguug

19

<210> 2403

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2403

uaacuucucc gcagugcca

19

<210> 2404

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2404

uauuguguc caacucaa

19

<210> 2405

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2405	
uagcgagca gcugccca	19
<210> 2406	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2406	
ucugcucuuu gguuagcag	19
<210> 2407	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2407	
ucagcuucca ggucacguu	19
<210> 2408	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2408	
ugcuccaaca aaaugucau	19
<210> 2409	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2409	
ugccuuugga ugccuccug	19
<210> 2410	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2410
 uacccuuggg caaggagau 19
 <210> 2411
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2411
 uguggaauuu cucaucca 19

 <210> 2412
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2412
 uucuuugguu agcagcuuu 19
 <210> 2413
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2413
 uagccuuugg augccuccu 19
 <210> 2414
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2414

uuccaacuca aaggcggug	19
<210> 2415	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2415	
uaccuaguuu uauaguugg	19
<210> 2416	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2416	
ucagacacga ugcuucuug	19
<210> 2417	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2417	
uuccagaucu ucagcugcu	19
<210> 2418	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2418	
uagaagcagg agggagcgc	19
<210> 2419	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2419
 uacauaggcgu ugacuagca 19
 <210> 2420
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2420
 uucgcgcagc ugcucggcg 19

 <210> 2421
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2421
 ucgucggugg ucugcgcgg 19
 <210> 2422
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2422
 uugagaaggu accuggcua 19
 <210> 2423
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2423
 uagaaggcgc ugagaagca 19

 <210> 2424
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2424
 ucugagaagc aggaggag 19
 <210> 2425
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2425
 ugcacugccu ugccugcg 19
 <210> 2426
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2426
 uacgccgugg ucgccuugc 19

 <210> 2427
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2427
 uaggagcugc ugcggcugc 19
 <210> 2428
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2428
 ucaccaagga cguggagca 19
 <210> 2429

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2429
 cagcgcgcug caguccaua 19

<210> 2430
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2430
 caucuacggg cgcgaggaa 19

<210> 2431
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2431
 cuccagccuc aucauccua 19

<210> 2432
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2432
 gacauacuag ggcgcgaga 19

<210> 2433
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2433

cgugcgagc agcaagcaa	19
<210> 2434	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2434	
gucaccaagg acguggaga	19
<210> 2435	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2435	
ccgcgacaag cgcagcgca	19
<210> 2436	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2436	
gcgcagcgcg cugcaguca	19
<210> 2437	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2437	
ggcccacaag cucuccaga	19
<210> 2438	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2438	
caaggacgug gagcgaca	19
<210> 2439	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2439	
agccucauca uccucauga	19
<210> 2440	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2440	
gguguggugg aggugacca	19
<210> 2441	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2441	
gcaagcugcc cgaggucaa	19
<210> 2442	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2442	
guggagguga cccaugaca	19
<210> 2443	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2443
 cacaagaugg uggacaaca 19
 <210> 2444
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2444
 gcgaggagcu gcgcagcca 19

 <210> 2445
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2445
 uacuacgacg acgagaaga 19
 <210> 2446
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2446
 gaggugaccc augaccuga 19
 <210> 2447
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2447
 acuuccgcga caagcgcaa 19

 <210> 2448

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2448
 gccacaagc ucuccagca 19
 <210> 2449
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2449
 gcgcagcagc aagcagcaa 19
 <210> 2450
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2450
 cgaggagcug cgcagccca 19

 <210> 2451
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2451
 aagccaugu ucucaaga 19
 <210> 2452
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2452
 gucaggcaag aaggaccua 19

<210> 2453
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2453
 gccugggcga gcugcugca 19

<210> 2454
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2454
 gaugaucac cggacagga 19

<210> 2455
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2455
 ggaccuguac cuggccaga 19

<210> 2456
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2456
 gcgacgagga ggugcacga 19

<210> 2457
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2457	
ugugguggag gugacccaa	19
<210> 2458	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2458	
uucaagccac acugggaua	19
<210> 2459	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2459	
caagauggug gacaaccga	19
<210> 2460	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2460	
ucaacuuccg cgacaagca	19
<210> 2461	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2461	
auucauuggg cgccuggua	19
<210> 2462	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2462	
cuccaagauc aacuuccga	19
<210> 2463	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2463	
caggccaugg ccaaggaca	19
<210> 2464	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2464	
guaccaggcc auggccaaa	19
<210> 2465	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2465	
ugucaggcaa gaaggacca	19
<210> 2466	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2466	
cuucgugcgc agcagcaaa	19
<210> 2467	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2467
 caacuuccgc gacaagcga 19
 <210> 2468
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2468
 ccaccacaag augguggaa 19
 <210> 2469
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2469
 gcgcgacgag gaggugcaa 19
 <210> 2470
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2470
 cuacaacugc gagcacuca 19
 <210> 2471
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2471
 uggaggugac ccaugacca 19

<210> 2472	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2472	
gaggucacca aggacguga	19
<210> 2473	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2473	
aagaaggacc uguaccuga	19
<210> 2474	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2474	
gacaaccgug gcuucauga	19
<210> 2475	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2475	
accaggacau cuacgggca	19
<210> 2476	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2476	

gcugcccgag gucaccaaa	19
<210> 2477	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2477	
augcagaaga aggcuguua	19
<210> 2478	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2478	
ggccugggcg agcugcuga	19
<210> 2479	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2479	
gaugguggac aaccgugga	19
<210> 2480	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2480	
cucccugcua uucauugga	19
<210> 2481	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2481
 gaaggaccug uaccuggca 19
 <210> 2482
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2482
 ccaccgacgg caagcugca 19
 <210> 2483
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2483
 ugcuaaucau ugggcgcca 19
 <210> 2484
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2484
 auguucuca agccacaca 19
 <210> 2485
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2485
 ccaggacauc uacgggcga 19
 <210> 2486
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2486	
gcgcgaggag cugcgcaga	19
<210> 2487	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2487	
gagcagcugc gcgacgaga	19
<210> 2488	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2488	
cuauucauug ggcgccuga	19
<210> 2489	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2489	
acaagcucuc cagccucaa	19
<210> 2490	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2490	
gcugaagauc uggauggga	19
<210> 2491	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2491
 gaccaggaca ucuacggga 19
 <210> 2492
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2492
 caagcgagc ggcugcaa 19
 <210> 2493
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2493
 ccauggccaa ggaccagga 19
 <210> 2494
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2494
 caccaaggac guggagcga 19
 <210> 2495
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2495

ccguggcuuu auggugaca	19
<210> 2496	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2496	
ugaccaggac aucuacgga	19
<210> 2497	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2497	
agaccaccga cggcaagca	19
<210> 2498	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2498	
gacaagcgca gcgcgcuga	19
<210> 2499	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2499	
agaaacaccu ggcugggca	19
<210> 2500	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2500	
aagauggugg acaaccgua	19
<210> 2501	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2501	
cagaccaccg acggcaaga	19
<210> 2502	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2502	
aggaccugua ccuggccaa	19
<210> 2503	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2503	
cugcuauuca uugggcgca	19
<210> 2504	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2504	
guccaucaac gagugggca	19
<210> 2505	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2505
 ccaggccaug gccaggaa 19
 <210> 2506
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2506
 aagcagcacu acaacugca 19
 <210> 2507
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2507
 uguuccacgc caccgccua 19

 <210> 2508
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2508
 uacaacuacu acgacgaca 19
 <210> 2509
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2509
 ccucaucauc cucaugcca 19
 <210> 2510

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2510
 ugguggacaa ccguggcua 19

<210> 2511
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2511
 gaccaccgac ggcaagcua 19

<210> 2512
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2512
 agcugcgcgga cgaggagga 19

<210> 2513
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2513
 cggcaagcug cccgaggua 19

<210> 2514
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2514

uggcccacaa gcucuccaa	19
<210> 2515	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2515	
cagcugcgcg acgaggaga	19
<210> 2516	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2516	
cuuccgcgac aagcgaga	19
<210> 2517	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2517	
ugggccugac ugaggccaa	19
<210> 2518	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2518	
gcugcgcgac gaggaggua	19
<210> 2519	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2519	
caggacauca acgggcgca	19
<210> 2520	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2520	
gccauggccca aggaccaga	19
<210> 2521	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2521	
uccaagauca acuuccgca	19
<210> 2522	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2522	
accaccgacg gcaagcuga	19
<210> 2523	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2523	
aucuacgggc gcgaggaga	19
<210> 2524	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2524
 cugcccgagg ucaccaaga 19
 <210> 2525
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2525
 aucaacuucc gcgacaaga 19

 <210> 2526
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2526
 ucuaugggcg ccuggucca 19
 <210> 2527
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2527
 cauugggcgc cugguccga 19
 <210> 2528
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2528
 guguuccacg ccaccgcca 19

 <210> 2529

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2529	
augaucacc ggacaggca	19
<210> 2530	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2530	
cgacgaggag gugcacgca	19
<210> 2531	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2531	
cagaaacacc uggcuggga	19
<210> 2532	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2532	
ugaucaccg gacaggcca	19
<210> 2533	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2533	
aaggcuguug ccaucucca	19

<210> 2534
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2534
 augacuucgu gcgcagcaa 19

<210> 2535
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2535
 ucaggcaaga aggaccuga 19

<210> 2536
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2536
 cucaucaucc ucaugccca 19

<210> 2537
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2537
 cgcgacgagg aggugcaca 19

<210> 2538
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2538	
acaaccgugg cuucaugga	19
<210> 2539	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2539	
uugaccagga caucucga	19
<210> 2540	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2540	
caagcugccc gaggucaca	19
<210> 2541	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2541	
ucccugcuau ucauuggga	19
<210> 2542	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2542	
uauucauugg gcgccugga	19
<210> 2543	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2543	
cugcgcgacg aggagguga	19
<210> 2544	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2544	
cuacgggcgc gaggagcua	19
<210> 2545	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2545	
cgcgaggagc ugcgcagca	19
<210> 2546	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2546	
acaccuggcu gggcuggga	19
<210> 2547	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2547	
ucuacgggcg cgaggagca	19
<210> 2548	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2548
 uucuucaagc cacacugga 19
 <210> 2549
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2549
 ccugggcgag cugcugcga 19

 <210> 2550
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2550
 aagaaggcug uugccauca 19
 <210> 2551
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2551
 cgacggcaag cugcccgaa 19
 <210> 2552
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2552
 gacggcaagc ugcccgaga 19

<210> 2553
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2553
 uucauugggc gccugguca 19
 <210> 2554
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2554
 aagcgcagcg cgcugcaga 19
 <210> 2555
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2555
 ccuggccac aagcucuca 19

 <210> 2556
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2556
 acggcaagcu gcccgagga 19
 <210> 2557
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2557

uuugaccagg acaucuaca	19
<210> 2558	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2558	
ugacuucgug cgcagcaga	19
<210> 2559	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2559	
aaggacgugg agcgcacga	19
<210> 2560	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2560	
uccaucaacg aguggcca	19
<210> 2561	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2561	
caccgacggc aagcugcca	19
<210> 2562	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2562
 acgggcgcga ggagcugca 19
 <210> 2563
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2563
 uccgcgacaa gcgcagcga 19
 <210> 2564
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2564
 uugggcgccu gguccggca 19
 <210> 2565
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2565
 augguggaca accguggca 19
 <210> 2566
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2566
 auugggcgcc ugguccgga 19
 <210> 2567
 <211> 19
 <212> RNA

<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2567	
uacgggcgcg aggagcuga	19
<210> 2568	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2568	
augcaccgga caggccuca	19
<210> 2569	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2569	
uuccaccaca agaugguga	19
<210> 2570	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2570	
uuccgcgaca agcgagca	19
<210> 2571	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2571	
uaccaggcca uggccaaga	19
<210> 2572	

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2572
 aaacaccugg cugggcuga 19
 <210> 2573
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2573
 accgacggca agcugccca 19

 <210> 2574
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2574
 aacaccuggc ugggcugga 19
 <210> 2575
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2575
 uucgugcgca gcagcaaga 19
 <210> 2576
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2576

ugcuccacgu ccuugguga	19
<210> 2577	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2577	
uauggacugc agcgcgcug	19
<210> 2578	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2578	
uuccucgcgc ccguagaug	19
<210> 2579	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2579	
uaggaugaug aggcuggag	19
<210> 2580	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2580	
ucucgcgccc guagaugc	19
<210> 2581	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized
 <400> 2581
 uugcuugcug cugcgcacg 19
 <210> 2582
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2582
 ucuccacguc cuuggugac 19
 <210> 2583
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2583
 ugcgcugcgc uugucgcgg 19
 <210> 2584
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2584
 ugacugcagc gcgcugcgc 19
 <210> 2585
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2585
 ucuggagagc uugugggcc 19
 <210> 2586
 <211> 19

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2586
 ugugcgcucc acguccuug 19
 <210> 2587
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2587
 ucaugaggau gaugaggcu 19
 <210> 2588
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2588
 uggucaccuc caccacacc 19

 <210> 2589
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2589
 uugaccucgg gcagcuugc 19
 <210> 2590
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2590
 ugucaugggu caccuccac 19
 <210> 2591

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2591
 uguuguccac caucuugug 19

<210> 2592
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2592
 uggcugcgca gcuccucgc 19

<210> 2593
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2593
 ucuucucguc gucuagua 19

<210> 2594
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2594
 ucaggucaug ggucaccuc 19

<210> 2595
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2595

uugcgcuugu cgcggaagu	19
<210> 2596	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2596	
ugcuggagag cuugugggc	19
<210> 2597	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2597	
uugcugcuug cugcugcgc	19
<210> 2598	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2598	
ugggcugcgc agcuccucg	19
<210> 2599	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2599	
ucuugaagaa cauggcguu	19
<210> 2600	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2600	
uagguccuuc uugccugac	19
<210> 2601	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2601	
ugcagcagcu cgcccaggc	19
<210> 2602	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2602	
uccuguccgg ugcaucauc	19
<210> 2603	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2603	
ucuggccagg uacaggucc	19
<210> 2604	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2604	
ucgugcaccu ccucgucgc	19
<210> 2605	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2605
 uugggucacc uccaccaca 19
 <210> 2606
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2606
 uaucccagug ugguugaa 19

 <210> 2607
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2607
 ucgguugucc accaucuug 19
 <210> 2608
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2608
 ugcuuugcgc ggaaguuga 19
 <210> 2609
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2609
 uaccaggcgc ccaaugaau 19

 <210> 2610

<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2610	
ucggaaguug aucuuggag	19
<210> 2611	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2611	
uguccuuggc cauggccug	19
<210> 2612	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2612	
uuuggccaug gccugguac	19
<210> 2613	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2613	
ugguccuucu ugccugaca	19
<210> 2614	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2614	
uuugcugcug cgcacgaag	19

<210> 2615
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2615
 ucgcuugucg cggaaguug 19

<210> 2616
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2616
 uuccaccauc uuguggugg 19

<210> 2617
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2617
 uugcaccucc ucgucgcgc 19

<210> 2618
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2618
 ugagugcucg caguuguag 19

<210> 2619
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2619	
uggucauggg ucaccucca	19
<210> 2620	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2620	
ucacguccuu ggugaccuc	19
<210> 2621	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2621	
ucagguacag guccuucuu	19
<210> 2622	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2622	
ucaugaagcc acgguuguc	19
<210> 2623	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2623	
ugcccguaga uguccuggu	19
<210> 2624	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2624	
uuuggugacc ucgggcagc	19
<210> 2625	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2625	
uaacagccuu cuucugcau	19
<210> 2626	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2626	
ucagcagcuc gccaggcc	19
<210> 2627	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2627	
uccacguug uccaccauc	19
<210> 2628	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2628	
uccaaugaau agcaggag	19
<210> 2629	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2629	
ugccagguac agguccuuc	19
<210> 2630	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2630	
ugcagcuugc cgucggugg	19
<210> 2631	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2631	
uggcgcccaa ugaauagca	19
<210> 2632	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2632	
uguguggcuu gaagaacau	19
<210> 2633	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2633	
ucgcccguag auguccugg	19

<210> 2634	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2634	
ucugcgagc uccugcg	19
<210> 2635	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2635	
ucugugcg cagcugc	19
<210> 2636	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2636	
ucaggcgccc aaugaauag	19
<210> 2637	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2637	
uugaggcugg agagcuugu	19
<210> 2638	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2638	

ucccauccag aucuucagc	19
<210> 2639	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2639	
uccccguagau guccugguc	19
<210> 2640	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2640	
uugcagcgcg cugcgcuug	19
<210> 2641	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2641	
uccugguccu uggccaugg	19
<210> 2642	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2642	
ucgcuccacg uccuuggug	19
<210> 2643	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2643	
ugucaccaug aagccacgg	19
<210> 2644	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2644	
uccguagaug uccugguca	19
<210> 2645	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2645	
ugcuugccgu cgguggucu	19
<210> 2646	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2646	
ucagcgcgcu gcgcuuguc	19
<210> 2647	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2647	
ugcccagcca gguguuucu	19
<210> 2648	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2648
 uacgguuguc caccaucuu 19

<210> 2649
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2649
 ucuugccguc gguggucug 19

<210> 2650
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2650
 uuggccaggu acagguccu 19

<210> 2651
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2651
 ugcgccaau gaauagcag 19

<210> 2652
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2652
 ugcccacucg ugauggac 19

<210> 2653

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2653
 uuccuuggcc auggccugg 19
 <210> 2654
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2654
 ugcaguugua gugcugcuu 19

 <210> 2655
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2655
 uaggcggugg cguggaaca 19
 <210> 2656
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2656
 ugucgucgua guaguugua 19
 <210> 2657
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2657

uggcaugagg augaugagg 19

<210> 2658

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2658

uagccacggu uguccacca 19

<210> 2659

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2659

uagcuugccg ucggugguc 19

<210> 2660

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2660

uccuccucgu cgcgagcu 19

<210> 2661

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized

<400> 2661

uaccucgggc agcuugccg 19

<210> 2662

<211> 19

<212> RNA

<213> artificial

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2662	
uuggagagcu uguggcca	19
<210> 2663	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2663	
ucuccugcuc gcgcagcug	19
<210> 2664	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2664	
ucugcguug ucgcggaag	19
<210> 2665	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2665	
uuggccucag ucaggcca	19
<210> 2666	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2666	
uaccuccug ucgcgcagc	19
<210> 2667	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2667
 ugcgcccgua gauguccug 19
 <210> 2668
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2668
 ucugguccuu ggccauggc 19
 <210> 2669
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2669
 ugcggaaguu gaucugga 19

 <210> 2670
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2670
 ucagcuugcc gucguggu 19
 <210> 2671
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2671
 ucuccucgcg cccguagau 19
 <210> 2672

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2672
 ucuuggugac cucgggcag 19

<210> 2673
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2673
 ucuugucgcg gaaguugau 19

<210> 2674
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2674
 uggaccaggc gcccauga 19

<210> 2675
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2675
 ucggaccagg cgcccaug 19

<210> 2676
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2676

uggcgguggc guggaacac	19
<210> 2677	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2677	
ugccuguccg gugcaucau	19
<210> 2678	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2678	
ugcgugcacc uccugugc	19
<210> 2679	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2679	
ucccagccag guguuucug	19
<210> 2680	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2680	
uggccugucc ggugcauca	19
<210> 2681	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	

<400> 2681	
uggagauggc aacagccuu	19
<210> 2682	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2682	
uugcugcgca cgaagucan	19
<210> 2683	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2683	
ucagguccuu cuugccuga	19
<210> 2684	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2684	
ugggcaugag gaugaugag	19
<210> 2685	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2685	
ugugcaccuc cucgucg	19
<210> 2686	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2686
 uccaugaagc cacgguugu 19
 <210> 2687
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2687
 ucguagaugu ccuggucaa 19

 <210> 2688
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2688
 ugugaccucg ggcagcuug 19
 <210> 2689
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2689
 ucccaaugaa uagcaggga 19
 <210> 2690
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2690
 uccaggcgcc caaugaaua 19

 <210> 2691

<211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2691
 ucaccuccuc gucgcgag 19
 <210> 2692
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2692
 uagcuccucg cgcccguag 19
 <210> 2693
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2693
 ugcugcgag cuccucg 19

 <210> 2694
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2694
 ucccagccca gccaggugu 19
 <210> 2695
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2695
 ugcuccucg gccguaga 19

<210> 2696
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2696
 uccagugugg cuugaagaa 19

<210> 2697
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2697
 ugcgagcagc ucgcccagg 19

<210> 2698
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2698
 ugauggcaac agccuucuu 19

<210> 2699
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2699
 uucgggcagc uugccgucg 19

<210> 2700
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized

<400> 2700	
ucucgggcag cuugccguc	19
<210> 2701	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2701	
ugaccaggcg cccaugaa	19
<210> 2702	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2702	
ucugcagcgc gcugcgcuu	19
<210> 2703	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2703	
ugagagcuug ugaggccagg	19
<210> 2704	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2704	
uccucgggca gcuugccgu	19
<210> 2705	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	

<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2705	
uguagauguc cuggucaaa	19
<210> 2706	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2706	
ucugcugcgc acgaaguca	19
<210> 2707	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2707	
ucgugcgcuc caguccuu	19
<210> 2708	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2708	
uggcccacuc guugaugga	19
<210> 2709	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2709	
uggcagcuug ccgucggug	19
<210> 2710	
<211> 19	

<212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2710
 ugcagcuccu cgcgcccggu 19
 <210> 2711
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2711
 ucgcugcgcu ugucgcgga 19
 <210> 2712
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2712
 ugccggacca ggcgccc aa 19
 <210> 2713
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2713
 ugccacgguu guccacc au 19
 <210> 2714
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2714
 uccggaccag gcgccca au 19

<210> 2715	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2715	
ucagcuccuc gcgcccgua	19
<210> 2716	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2716	
ugaggccugu ccggugcau	19
<210> 2717	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2717	
ucaccaucuu gugguggaa	19
<210> 2718	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2718	
ugcugcgcuu gucgcgga	19
<210> 2719	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2719	

ucuuggccau gccucgua	19
<210> 2720	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2720	
ucagcccagc cagguguu	19
<210> 2721	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2721	
ugggcagcu gccucggu	19
<210> 2722	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> artificial	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2722	
uccagcccag ccagguguu	19
<210> 2723	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Chemically synthesized	
<400> 2723	
ucuugcugcu gcgcacgaa	19
<210> 2724	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	

<400> 2724
 ctcgaggaga cacatgggtg ctatagcggc cgc 33
 <210> 2725
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2725
 tcgaggagac acatgggtgc tatagc 26
 <210> 2726
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2726
 ggccgctata gcacccatgt gtctcc 26
 <210> 2727
 <211> 34
 <
 212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2727
 ctcgagtctc aaacgttgtg ctatcgcggc cgca 34
 <210> 2728
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2728
 ctctgtgtac ccacgatat 19
 <210> 2729
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2729
 ctcgagtata gcacccatgt gtctcgcggc cgc 33
 <210> 2730
 <211> 33

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2730
 ctcgaggcga tacaaactgt gtctagcggc cgc 33
 <210> 2731
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2731
 atatcgtggg tacacagag 19
 <210> 2732
 <211> 79
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2732
 ctcgagtctc aaacgttggt ctatcttctt ctcaaagtt gtgctatctt cctctcaaac 60
 gttgtgctat cgcgccgc 79
 <210> 2733
 <211> 79

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2733
 ctcgaggcga tacaaactgt gtctattccg cgatacaaac tgtgtctatt ccgcgataca 60
 aactgtgtct agcgccgc 79
 <210> 2734
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2734
 ggccgccgga caggcctcta caacac 26
 <210> 2735
 <211> 26
 <212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2735
 tcgagtgttg tagaggcctg tccggc 26

<210> 2736
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2736
 ggccgctgtt gtagaggcct gtccgc 26

<210> 2737
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2737
 tcgagcggac aggcctctac aacagc 26

<210> 2738
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2738
 ggccgcagga caggaagagc accacc 26

<210> 2739
 <211> 26
 <

212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2739
 tcgaggtggt gctcttcctg tectgc 26

<210> 2740
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2740
 ggccgcggtt gtagcttaag ggaatc 26

<210> 2741
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2741
 tcgagattcc cttaagctac aaccgc 26
 <210> 2742
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2742
 ggccgcagga caggaagagc accacggaaa ggacaggaag agcaccacgg aaaggacagg 60
 aagagcacca cc 72
 <210> 2743
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2743
 tcgaggtggt gctcttcctg tectttccgt ggtgctcttc ctgtccttcc cgtggtgctc 60
 ttctgtcct gc 72
 <210> 2744
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2744
 ggccgcggtt gtagcttaag ggaatggaag gttgtagctt aagggaatgg aaggtttag 60
 cttaagggaa tc 72
 <210> 2745
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2745
 tcgagattcc cttaagctac aaccttccat tcccttaagc tacaaccttc cattccctta 60

agctacaacc gc	72
<210> 2746	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2746	
ggccgccgga caggcctcta caactc	26
<210> 2747	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2747	
tcgagagttg tagaggcctg tccggc	26
<210> 2748	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2748	
ggccgcagtt gtagaggcct gtccgc	26
<210> 2749	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2749	
tcgagcggac aggcctctac aactgc	26
<210> 2750	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2750	
ggccgcgaga cacatgggtg ctatac	26
<210> 2751	
<211> 26	

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2751
 tcgagtatag cacccatgtg tctcgc 26
 <210> 2752
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2752
 ggccgctata gcacccatgt gtctcc 26
 <210> 2753
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2753
 tcgaggagac acatgggtgc tatagc 26

 <210> 2754
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2754
 ggccgctaga cacagtttgt atcgcc 26
 <210> 2755
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2755
 tcgaggcgat acaaactgtg tctagc 26
 <210> 2756
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2756
 ggccgcgata gcacaacgtt tgagac 26

<210> 2757
 <211> 26
 <
 212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2757
 tcgagtcctca aacgtttgtgc tatcgc 26
 <210> 2758
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2758
 ggccgctaga cacagtttgt atcgcggaat agacacagtt tgtatcgagg aatagacaca 60
 gtttgtatcg cc 72
 <210> 2759
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2759
 tcgaggcgat acaaactgtg tctattccgc gatacaaact gtgtctattc cgcgatacaa 60
 actgtgtcta gc 72
 <210> 2760
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2760
 ggccgcgata gcacaacgtt tgagaggaag atagcacaac gtttgagagg aagatagcac 60
 aacgtttgag ac 72
 <210> 2761
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2761
 tcgagtcctca aacgtttgtgc tatcttcttc tcaaactgtg tgctatcttc ctctcaaacg 60

ttgtgctatc gc	72
<210> 2762	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2762	
ggccgcgaga cacatgggtg ctattc	26
<210> 2763	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2763	
tcgagaatag cacccatgtg tctcgc	26
<210> 2764	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2764	
ggccgcaata gcacccatgt gtctcc	26
<210> 2765	
<211> 26	
<	
212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2765	
tcgaggagac acatgggtgc tattgc	26
<210> 2766	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2766	
ggccgcacaa gatgcgagac gagtac	26
<210> 2767	
<211> 26	

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2767
 tcgagtactc gtctcgcatc ttgtgc 26
 <210> 2768
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2768
 ggccgctact cgtctcgcat cttgtc 26
 <210> 2769
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2769
 tcgagacaag atgcgagacg agtagc 26
 <210> 2770
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2770
 ggccgcccaa gatgatctaa tctgcc 26
 <210> 2771
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2771
 tcgaggcaga ttagatcatc ttgggc 26
 <210> 2772
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2772

ggccgcgact cgtcgatact aggtgc 26

<210> 2773

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2773

tcgagcacct agtatcgacg agtcgc 26

<210> 2774

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2774

tcgaggcaga ttagatcatc ttggttcgc agattagatc atcttggttc cgcagattag 60

atcatcttgg gc 72

<210> 2775

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2775

ggccgcccaa gatgatctaa tctgcggaac caagatgac taatctgcgg aaccaagatg 60

atctaactctg cc 72

<210> 2776

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2776

ggccgcgact cgtcgatact aggtgggaag actcgtcgat actaggtggg aagactcgtc 60

gatactaggt gc 72

<210> 2777

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2777

tcgagcacct agtattcgacg agtcttccca cctagtatcg acgagtcttc ccacctagta	60
tcgacgagtc gc	72
<210> 2778	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2778	
ggccgcacaa gatgcgagac gagttc	26
<210> 2779	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2779	
tcgagaactc gtctcgcatc ttgtgc	26
<210> 2780	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2780	
ggccgcaact cgtctcgcat cttgtc	26
<210> 2781	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2781	
tcgagacaag atgcgagacg agttgc	26
<210> 2782	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2782	
ggccgcactc caagatcaac ttcttc	26
<210> 2783	
<211> 26	

<

212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2783

tcgagaggaa gttgatcttg gagtgc 26

<210> 2784

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2784

ggccgcagga agttgatctt ggagtc 26

<210> 2785

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2785

tcgagactcc aagatcaact tcctgc 26

<210> 2786

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2786

ggccgccttc caagcgacca tgaagc 26

<210> 2787

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2787

tcgagcttca tggtcgcttg gagggc 26

<210> 2788

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2788

ggccgccgga agtttcgatg ttctgc 26

<210> 2789

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2789

tcgagcagaa catcgaaact tccggc 26

<210> 2790

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2790

ggccgccctc caagcgacca tgaagggaac ctccaagcga ccatgaaggg aacctccaag 60

cgaccatgaa gc 72

<210> 2791

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2791

tcgagcttca tggctcgttg gaggttcctt tcatggtcgc ttggagggtc ccttcatggt 60

cgcttggagg gc 72

<210> 2792

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2792

ggccgccgga agtttcgatg ttctgggaac ggaagtttcg atgttctggg aacggaagtt 60

tcgatgttct gc 72

<210> 2793

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2793

tcgagcagaa catcgaaact tccgttccca gaacatcgaa acttccgttc ccagaacatc	60
gaaacttccg gc	72
<210> 2794	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400>	
> 2794	
ggccgctcct gagacacatg ggtgac	26
<210> 2795	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2795	
tcgagtcacc catgtgtctc aggagc	26
<210> 2796	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2796	
ggccgctcac ccatgtgtct caggac	26
<210> 2797	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2797	
tcgagtcctg agacacatgg gtgagc	26
<210> 2798	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2798	
ggccgcgcct gagaacacgt gtgtcc	26
<210> 2799	

<211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2799
 tcgaggacac acgtgttctc aggcg 26
 <210> 2800
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2800
 ggccgcgcac ccattgtgat acttcc 26
 <210> 2801
 <211> 26
 <
 212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2801
 tcgaggaagt atcacaatgg gtgcgc 26
 <210> 2802
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2802
 ggccgcgcct gagaacacgt gtgtcggaag cctgagaaca cgtgtgtcgg aagcctgaga 60
 acacgtgtgt cc 72
 <210> 2803
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2803
 tcgaggacac acgtgttctc aggtctccga cacacgtgtt ctcaggcttc cgacacacgt 60
 gttctcaggc gc 72
 <210> 2804
 <211> 72

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2804
 ggccgcgcac ccatttgat acttcggaag cacccattgt gatacttcgg aagcacccat 60
 tgtgatactt cc 72
 <210> 2805
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2805
 tcgaggaagt atcacaatgg gtgcttcga agtatcacia tgggtgcttc cgaagtatca 60
 caatgggtgc gc 72
 <210> 2806
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2806
 ggccgcacag gcctctacia ctacac 26
 <210> 2807
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2807
 tcgagtgtag ttgtagaggc ctgtgc 26
 <210> 2808
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2808
 ggccgctgta gttgtagagg cctgtc 26
 <210> 2809
 <211> 26
 <
 212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2809

tcgagacagg cctctacaac tacagc 26

<210> 2810

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2810

ggccgcacag gcctagcaca agcacc 26

<210> 2811

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2811

tcgaggtgct tgtgctaggc ctgtgc 26

<210> 2812

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2812

ggccgcggtg gttggctctg aagtgc 26

<210> 2813

<211> 26

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2813

tcgagcactt cagagccaac taccgc 26

<210> 2814

<211> 72

<212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2814

ggccgcacag gcctagcaca agcacggaaa caggcctagc acaagcacgg aaacaggcct 60

agcacaagca cc 72

<210> 2815
 <211> 72

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2815
 tcgagtgct tgtgctaggc ctgtttccgt gcttgtgcta ggctgtttc cgtgcttggtg 60
 ctaggcctgt gc 72

<210> 2816
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2816
 ggccgcggtta gttggctctg aagtgggaag gtagttggct ctgaagtggg aaggtagttg 60
 gctctgaagt gc 72

<210> 2817
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2817
 tcgagcactt cagagccaac taccttccca cttcagagcc aactaccttc ccacttcaga 60
 gccaaactacc gc 72

<210> 2818
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2818
 ggccgcgaca agatgcgaga cgagac 26

<210> 2819
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2819
 tcgagtctcg tctcgcatct tgtcgc 26

<210> 2820
 <211> 26

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2820
 ggccgctctc gtctcgcatc ttgtcc 26

<210> 2821
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2821
 tcgaggacaa gatgcgagac gagagc 26

<210> 2822
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2822
 ggccgctaca agattatctc atctcc 26

<210> 2823
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED

<400> 2823
 tcgaggagat gagataatct tgtagc 26

<210> 2824
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2824
 ggccgcgctc gtctatacta ggtgac 26

<210> 2825
 <211> 26
 <212> DNA

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2825
 tcgagtcacc tagtatagac gagcgc 26
 <210> 2826
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2826
 ggccgctaca agattatctc atctcggaat acaagattat ctcatctcgg aatacaagat 60
 tatctcatct cc 72
 <210> 2827
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2827
 tcgaggagat gagataatct tgtattccga gatgagataa tcttgattc cgagatgaga 60
 taatcttgta gc 72
 <210> 2828
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2828
 ggccgcgctc gtctatacta ggtgaggaag ctcgctctata ctaggtgagg aagctcgtct 60
 atactaggtg ac 72
 <210> 2829
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2829
 tcgagtcacc tagtatagac gagcttctc acctagtata gacgagcttc ctcacctagt 60
 atagacgagc gc 72
 <210> 2830
 <211> 26

<212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2830
 ggccgcgaca agatgcgaga cgagtc 26
 <210> 2831
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2831
 tcgagactcg tctcgcatct tgtcgc 26

 <210> 2832
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2832
 ggccgcactc gtctcgcatc ttgtcc 26
 <210> 2833
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2833
 tcgaggacaa gatgcgagac gagtgc 26
 <210> 2834
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2834
 ggccgcactc caagatcaac ttccgc 26
 <210> 2835
 <211> 26
 <
 212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2835

tcgagcggaa gttgatcttg gagtgc	26
<210> 2836	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2836	
ggccgcccga agttgatctt ggagtc	26
<210> 2837	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2837	
tcgagactcc aagatcaact tccggc	26
<210> 2838	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2838	
ggccgctcct gagacacatg ggtgcc	26
<210> 2839	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2839	
tcgaggcacc catgtgtctc aggagc	26
<210> 2840	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED	
<400> 2840	
ggccgcgcac ccatgtgtct caggac	26
<210> 2841	
<211> 26	
<212> DNA	

<213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2841
 tcgagtcctg agacacatgg gtgcgc 26

 <210> 2842
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2842
 ggccgcacag gcctctacaa ctactc 26
 <210> 2843
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2843
 tcgagagtag ttgtagaggc ctgtgc 26
 <210> 2844
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> CHEMICALLY_SYNTHESIZED
 <400> 2844
 ggccgcagta gttgtagagg cctgtc 26
 <210> 2845
 <211> 26
 <
 212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2845
 tcgagacagg cctctacaac tactgc 26